

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques

ETUDES DANS LA SERIE DU BICYCLO (2, 2, 1) HEPTANE.
PROBLEMES STEREOCHIMIQUES ET SPECTROGRAPHIE DE MASSE
DE DERIVES DU BORNANE

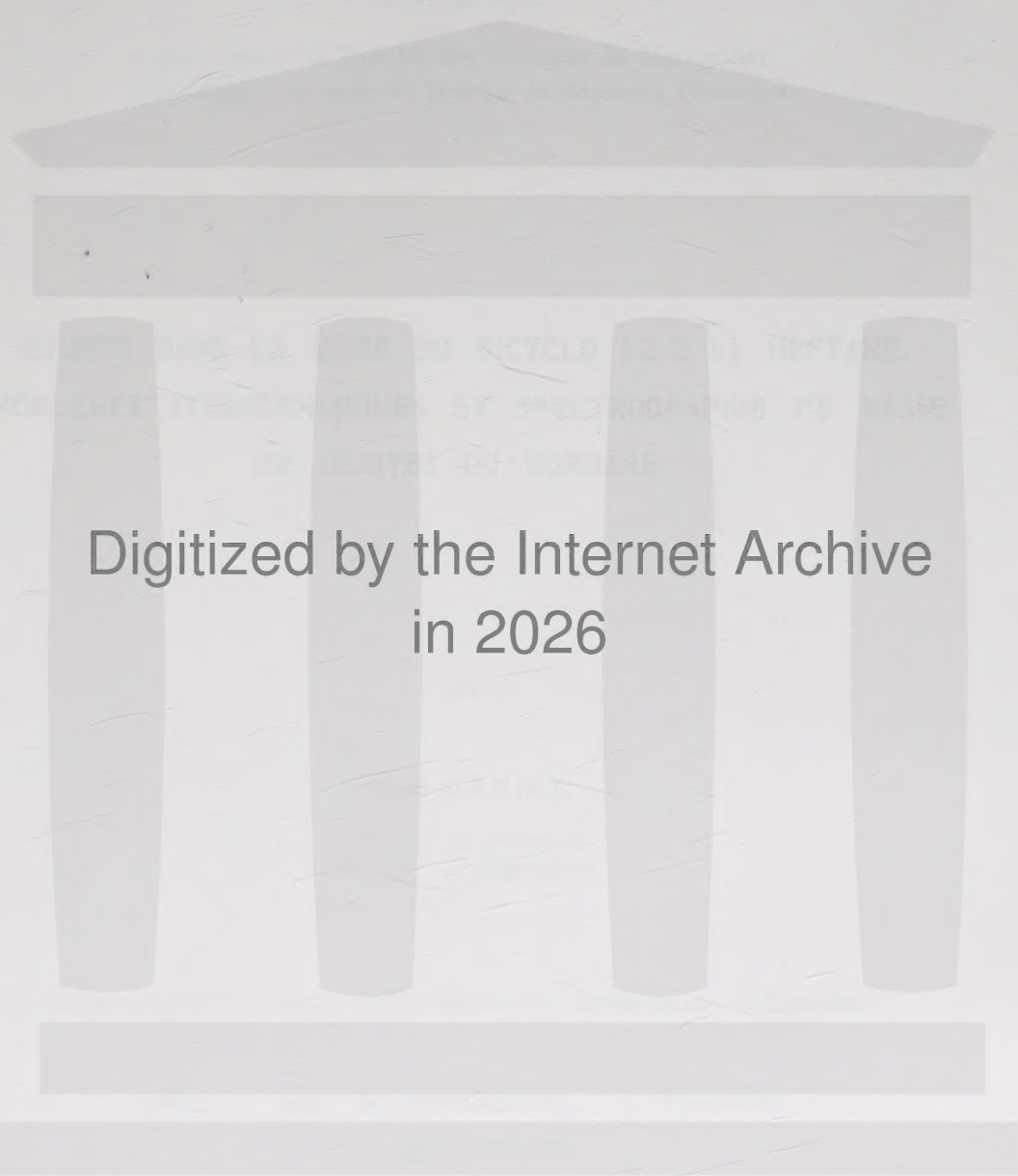
par

Alfred DANIEL

Licencié ès Sciences
Docteur de Spécialité

Soutenue le 11 Avril 1970 devant la Commission d'Examen.

JURY :	MM.	M. MOUSSERON,	Président
		F. WINTERNITZ,	} Assesseurs
		H. CHRISTOL,	
		A.A. PAVIA,	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548307_0013

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur ès Sciences Physiques

ETUDES DANS LA SERIE DU BICYCLO (2,2,1) HEPTANE.
PROBLEMES STEREOCHIMIQUES ET SPECTROGRAPHIE DE MASSE
DE DERIVES DU BORNANE

par

Alfred DANIEL

Licencié ès Sciences
Docteur de Spécialité

Soutenue le 11 Avril 1970 devant la Commission d'Examen.

JURY :	MM.	M. MOUSSERON,	Président
		F. WINTERNITZ,	} Assesseurs
		H. CHRISTOL,	
		A.A. PAVIA,	



Doyen : P. DUMONTET

Assesseurs : Ch. SAUVAGE - M. MAURIN

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES	J. SOULAS
M. CASTERAS	G. DENISOT
E. CARRIERE	J. GRANIER
E. TURRIERE	Ch. BOUHET

Secrétaire Général : E. SIAU

Professeurs titulaires :

M. M. MOUSSERON	Chimie Organique
M. J.P. ROIG	Physique
M. P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie
Mlle O. TUZET	Zoologie
M. G. COUCHET	Mécanique Supérieure
M. J. SALVINIEN	Chimie-Physique
Mlle A.M. VERGNOUX	Physique
M. J. AVIAS	Géologie
M. P. VIELES	Chimie
M. J. RABINOVITCH	Physique (C.S.U. P.)
M. E. KAHANE	Chimie Biologique
M. J.J. MOREAU	Mécanique rationnelle
M. B. CHARLES	Mathématiques Pures
M. J. MOTTE	Biologie Végétale
M. R. JOUTY	Physique
M. P. DUMONTET	Physique
M. R. LEGENDRE	Zoologie
M. I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
M. A. CASADEVALL	Chimie Organique

M. B. PISTOULET	Physique
M. Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure
M. J. ROBIN	Physique
M. A. POTIER	Laboratoire des Acides Minéraux
M. R. LAFONT	Physique
M. R. JACQUIER	Chimie
M. J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
M. J. REGNIER	Chimie
Mme J. CHARLES	Mathématiques
M. P. CAILLON	Physique
M. J. ROUZAUD	Chimie
M. Ch. SAUVAGE	Botanique
M. H. CHRISTOL	Chimie (E.N.S.I.)
Mme G. VERNET	Biologie Animale
M. L. CECCHI	Physique
M. H. ANDRILLAT	Astronomie
M. M. SAVELLI	Physique
M. M. MATTAUER	Géologie
M. L. EUZET	Zoologie
M. C. DELOUPY	Physique
M. L. GRAMBAST	Botanique
M. A. BONNET	Botanique
M. G. LAMATY	Chimie
M. R. MARTY	Psychophysiologie

Professeurs sans chaire :

Mme M.L. DE POUQUES	Botanique (C.S.U. P.)
M. P. MURADOUR	Géophysique Appliquée
M. G. TOURNE	Chimie
M. J. REMY	Géologie
M. P. DEMANGEON	Géologie
Mme S. ROBIN	Physique
Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C.S.U. P.)

M. E. GROUBERT	Physique
Mme H. GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique
M. F. PROUST	Géologie
Mlle A. BAILLETTE	Mathématiques (C.S.U. P.)
M. A. BASSOMPIERRE	Physique
M. M. MAURIN	Chimie
M. N. ROBY	Mathématiques
Mme N. PARIS	Physiologie Végétale
M. J. PARIS	Zoologie
M. R. GAUFRES	Chimie
M. J. SOULIER	Chimie (C.S.U. P.)
M. G. BOUGNOT	Physique
M. R. LENEL	Biologie Animale

Professeurs associés :

M. E. AKUTOWICZ	Mathématiques
M. A. MICALI	Mathématiques
M. C. VAGO	Biologie Animale
M. K. KOHLER	Biochimie

Maîtres de Conférences :

M. P. MOLINO	Mathématiques
M. Y. GUITTON	Physiologie Végétale (C.S.U. P.)
M. G. BOMBRE	Physique (C.S.U. P.)
M. C. PUISSEGUR	Biologie Animale (C.S.U. P.)
M. P. VIALLET	Chimie (C.S.U. P.)
M. J.M. MORETTI	Chimie
M. L. THALER	Géologie
M. J. LEGRAND	Physiologie Animale
M. M. ROUZEYRE	Physique
M. P. SABATIER	Mathématiques
M. Ch. CASTAING	Mathématiques
M. J.D. BAYLE	Physiologie Animale

Mme M. HAKIM Mathématiques
M. R. HAKIM Mathématiques
M. M. BAUSSET Mathématiques (C.S.U. P.)
M. G. LOUPIAS Mathématiques
M. G. MASCHERPA Chimie
M. C. GOUT Physique
M. R. JONARD Botanique
M. F. LAPSCHER Physique
M. C. COMBES Zoologie (C.S.U. P.)
M. B. BRUN Chimie Physique
M. M. DENIZOT Biologie Végétale
M. L. KAISER Physique (C.S.U. P.)
M. L. GIRAL Chimie

Maître de Conférences associé :

M. Y. CORMARY Géologie

Chargés d'enseignement :

M. M. LEFRANC Mathématiques
M. R. MARTY Mathématiques

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE

Maîtres de Conférences :

M. CAND Physique
M. FILLARD Physique
M. GARCIA Métallurgie - Génie Mécanique
M. J.P. TRILLES Biologie
M. G. BORDURE Physique
M. L. LASSABATERE Electricité - Electronique
M. G. LECOY Génie électrique

Chargé d'enseignement :

M. ESCOUFIER Mathématiques

A ma femme

A mes filles

A mes parents,
et beaux-parents

A mes amis

A mon Maître

Monsieur le Professeur M.MOUSERON
Professeur à la Faculté des Sciences
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure
de Chimie de Montpellier
Membre correspondant de l'Académie des Sciences.

A Monsieur le Docteur F.WINTERNITZ

Directeur de Recherches au C.N.R.S.

A Monsieur le Professeur H.CHRISTOL

Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure
de Chimie de Montpellier

A Monsieur A.A. PAVIA

Maître-Assistant à l'Ecole Nationale Supérieure
de Chimie de Montpellier

AVANT - PROPOS

Avant d'exposer le résultat de nos recherches, je veux adresser ici toute ma reconnaissance à Monsieur le Professeur M. MOUSSERON, qui m'a fait le très grand honneur de m'accepter dans son laboratoire, me permettant ainsi de réaliser ce travail.

La grande valeur de son enseignement et sa forte personnalité scientifique ont contribué - d'abord, à mon orientation vers la chimie organique et ensuite, à ma formation de chercheur. Qu'il soit assuré ici de ma respectueuse et profonde gratitude.

Je remercie bien sincèrement Monsieur le Docteur F. WINTERNITZ, Directeur de Recherches au C.N.R.S., pour la sympathie qu'il m'a toujours manifestée, pour son enseignement et pour avoir accepté de juger cette thèse.

Je suis reconnaissant à Monsieur le Professeur H. CHRISTOL de siéger à ce jury et de m'avoir fait profiter de son enseignement.

Monsieur A.A. PAVIA, Maître-Assistant à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, m'a initié à la recherche, et a suivi constamment ce travail. Il s'est toujours montré pour moi un ami en même temps qu'un guide, et j'ai quotidiennement mis à profit son expérience et ses connaissances. Je le prie de bien vouloir trouver ici un témoignage de chaleureuse gratitude et de totale amitié.

Je tiens aussi à remercier :

- Monsieur L.FONZE pour ses conseils, concernant la partie spectrographie de masse.

- Messieurs ARNAL, GAUFFIER et Madame ESCARE pour l'exécution des spectres de R.M.N.

- Monsieur PEREMARTI pour la réalisation des spectres de masse.

- Madame LAFFITE et collaborateurs pour l'enregistrement des spectres I.R.

- le personnel du service de microanalyse.

Je remercie enfin, tous mes camarades de laboratoire qui, par l'ambiance sympathique qu'ils ont maintenue autour de moi, ont rendu mon travail plus facile.

INTRODUCTION

La réduction des bornanones -2 et -3 et de leurs oximes est connue. Alors que les réductions par HAL conduisent de façon stéréospécifique aux alcools et amines "exo", la réduction de ces mêmes cétones et oximes par le sodium dans l'alcool donne des mélanges dans lesquels la forme "endo" est prépondérante.

D'autre part la réduction de l'endo-bromo-3 bornanone-2 et de l'endo-amino-3 bornanone-2 par HAL conduit préférentiellement aux produits cis endo-endo, alors que par action du sodium dans l'alcool sur cette même amino-cétone, on obtient l'endo-amino exo-bornanol trans.

Ces résultats contradictoires, nous ont amenés à étudier plus précisément la stéréochimie des réductions par HAL, et par le sodium dans l'alcool, de cétones et d'oximes de la série du bornane.

Les conclusions que nous avons pu tirer de ce travail préliminaire, nous ont guidés dans le choix des agents réducteurs, qui nous ont permis d'accéder aux huit amino-bornanols, dont certains n'étaient pas connus, en particulier à l'exo-amino exo-bornanol et l'exo-amino endo-bornanol. Ces deux amino-alcools à amine exo complètent la série des quatre stéréoisomères des amino-3 bornanols. Ces produits pouvant être considérés comme analogues de l'acétylcholine d'une part et de la mécamylamine d'autre part doivent présenter des propriétés pharmacodynamiques, soit comme parasympathomimétiques, soit comme ganglioplégiques. Plusieurs publications récentes montrent l'intérêt que les pharmacologistes attachent à ce type de composés.

Pour des raisons de clarté de l'exposé, nous avons choisi de présenter dans la première partie, d'abord la synthèse

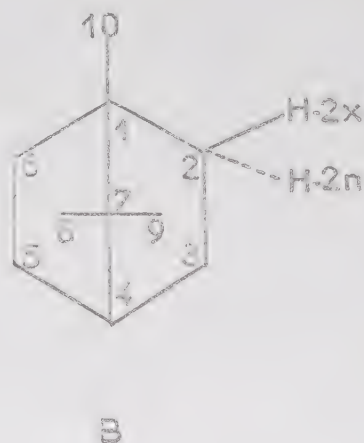
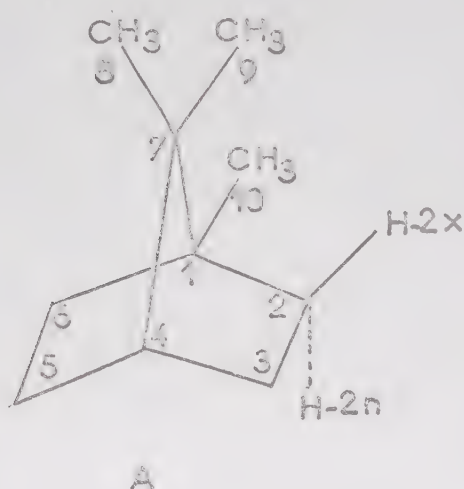
des amino-bornanols, ensuite la discussion concernant la stéréochimie des réductions, et enfin dans une dernière partie nous traiterons le problème de l'identification des stéréoisomères par R.M.N.

Dans une seconde partie nous nous sommes attachés à préciser les mécanismes de fragmentation de bornanes substitués. En effet aucun résultat n'a été publié concernant les dérivés monosubstitués en position -3 ou disubstitués en -2,3. Comme nous le verrons, dans ce type de molécule de nombreux réarrangements de carboniums et de radicaux libres peuvent intervenir, et rendre complexe l'interprétation des spectres de masse.

REMARQUES SUR LA REPRESENTATION ET LA NOMENCLATURE

La dénomination bornane correspond au triméthyl-1,7,7 bicyclo (2,2,1) heptane.

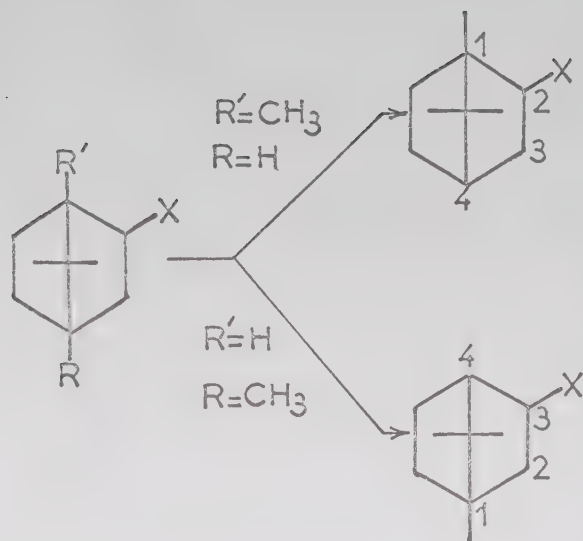
Nous utiliserons dans ce qui suit les représentations spatiales A ou planes B selon les besoins. La numérotation sera effectuée comme ci-dessous, les carbones C-1 et C-4 étant appelés "tête de pont", C-1 portant le méthyle-10, C-4 portant un hydrogène tertiaire H-4.



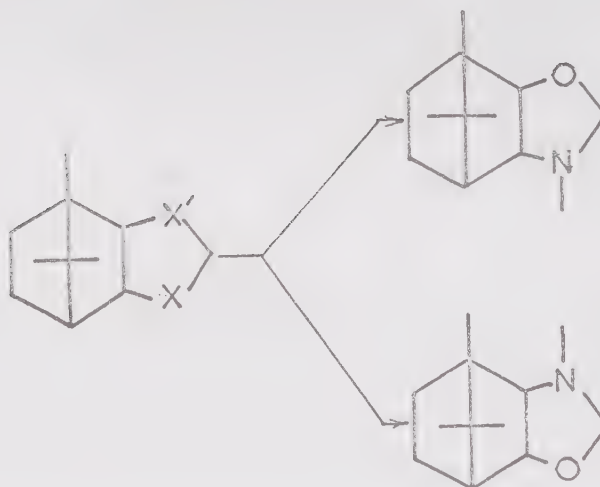
Les configurations exo (x) et endo (n) sont définies par rapport au pont constitué par le carbone-7 supposé être au-dessus du plan de la feuille en représentation plane. Un substituant en 2,3,5,6 sera exo lorsqu'il sera cis par rapport au pont C-1, C-7, C-4 et endo lorsqu'il sera trans.

Dans la deuxième partie, pour simplifier les notations de fragmentation, nous avons introduit les symboles R et R'. Ceci permet dans une même figure d'évoquer un substituant en position 2 ou en position 3 selon que R et R' représentent un méthyle ou un proton.

Le symbole X représente selon les cas les fonctions OH, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂.



Dans les oxazolidines X et X' représentent O ou NCH_3 .



Les symboles et abréviations utilisés dans la partie traitant de la spectrographie de masse sont ceux conseillés par SHANNON (72) et BUDZIKIEWICZ (73). Dans les spectres de masse reproduits, l'abondance relative est portée en ordonnées, les valeurs de m/e en abscisses.

En ce qui concerne les spectres de R.M.N. les dépla-

cements chimiques sont représentés par le paramètre δ , en valeur de 10^{-6} , par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz).

L'abréviation HAL utilisée dans la première partie, correspond à l'Hydruure d'Aluminium Lithium.

PREMIERE PARTIE

PROBLEMES STEREOCHIMIQUES

CHAPITRE I

SYNTHESE DES AMINO-BORNANOLS

A/ AMINO-ALCOOLS A AMINE ENDO. (Fig.I et 2)

La bornane dicne-2,3 2 et ses monoximes 6 et 18 étudiées précédemment (I,2,3) constituent les intermédiaires réactionnels des amino-bornanols correspondants.

Parmi les huit stéréoisomères possibles, deux seulement sont connus. DUDEN et MACINTYRE ont synthétisé l'" α aminobornéol" en réduisant l'" α aminocamphre" par le sodium dans l'éthanol ou l'éther saturé d'eau (4). La réduction catalytique de l'" α aminocamphre" par le platine Adams dans le xylène par Van TAMELEN et JUDD (56) donne l'" α aminobornéol" et par HAL donne le " β aminobornéol".

Par R.M.N. TORI et Coll.(7a) ont confirmé la configuration de ces deux amino-alcools. L'" α aminobornéol" est l'endo-amino-3 exo-bornanol-2 8 et le " β aminobornéol" est l'endo-amino-3 endo-bornanol-2 II.

Les attributions faites par TORI sont basées sur les données R.M.N., en particulier sur les valeurs des constantes de couplage entre les protons H-2 et H-3 (7b-7k). Ces valeurs varient en fonction de l'angle dièdre des deux protons selon KARPLUS (8,9). Les spectres IR à dilution infinie permettent de confirmer la stéréochimie des produits. En effet les produits trans ne présentent qu'une bande aux environs de 3600cm^{-1} correspondant à un OH libre alors que dans la forme cis seule subsiste

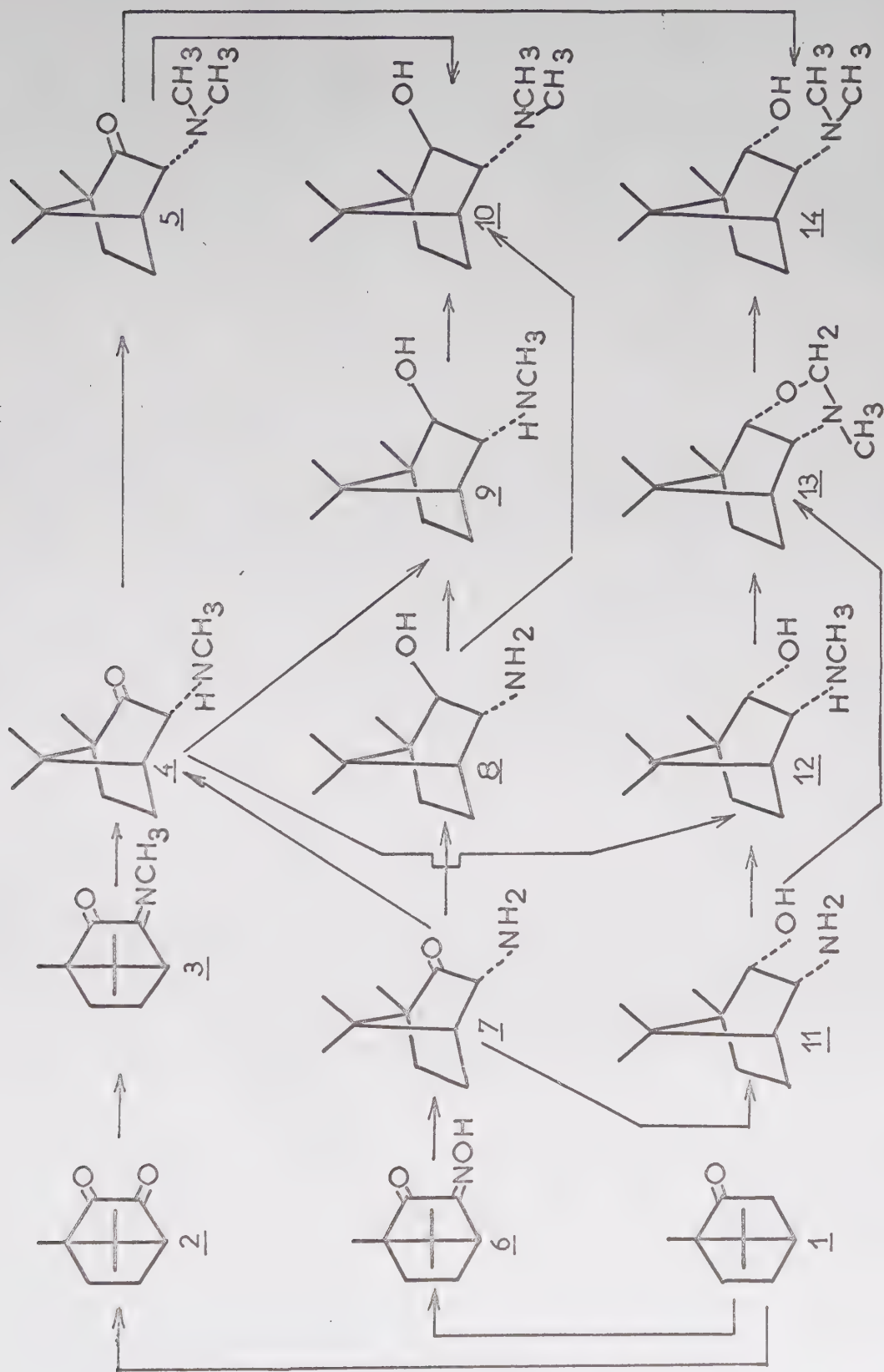


Figure 1. Synthèse des endo-amino-3 bornanols-2

la bande à 3400cm^{-1} correspondant à la forme chélatée.

Puisque 8 et II sont obtenus à partir de l'" α aminocamphre", ce composé est donc l'endo-amino-3 bornanone-2 7. Cette structure est confirmée par le spectre de R.M.N., le proton H-3 est exo car il présente deux couplages ($J_{3x-4}=5\text{Hz}$ et $J_{3x-5}=1\text{Hz}$)*. Cette amino-cétone est obtenue en réduisant l'hydroximino-3 bornanone-2 6 (isonitrosocamphre) par le zinc en milieu acide ou basique. (IO,II,I2).

Les endo-amino-2 bornanols 20 et 23 ont été obtenus par une voie identique à celle utilisée pour 8 et II. La réduction par le zinc de l'hydroximino-2 bornanone-3 I8 (isonitrosoépicauphre) conduit à l'endo-amino-2 bornanone-3 I9. Le spectre de R.M.N. montre à nouveau que l'amine est endo car le proton H-2 se présente comme un singulet élargi par couplage avec H-6x ($J_{2x-6x}=1,5\text{Hz}$).

La réduction de I9 par HAL conduit à l'endo-amino-2 endo-bornanol-3 23 identifié par son spectre de R.M.N. ($J_{2x-3x}=9,2$, $J_{3x-4}=4,5$, $J_{3x-5x}=1$, $J_{2x-6x}=1,5\text{Hz}$) et par son spectre IR à dilution infinie ($\text{OH}=3338\text{cm}^{-1}$). La réduction par le sodium dans l'éthanol donne l'endo-amino-2 exo-bornanol-3 20. H-3 est endo car il présente un couplage trans ($J_{2x-3n}=3,8\text{Hz}$) et aucun couplage avec H-4. Le spectre IR est caractérisé par la bande à 3623cm^{-1} .

La réduction des hydroximino-cétone 6 et I8 par le sodium dans l'éthanol permet d'obtenir directement les produits trans à amine endo 8 et 20 précédemment décrits.

Tous les essais effectués pour synthétiser l'exo-amino-3 bornanone-2 ont été infructueux (I3a,b,c) (* *).

B/ AMINO-ALCOOLS A AMINE EXO. (Fig.3 et 4)

La réduction des hydroximino-cétones 6 et I8 par HAL nous a conduit aux exo-amino exo-bornanols 27 et 4I. Leur

(*) Nous verrons ultérieurement qu'un proton 3 endo donne un signal très différent de son homologue 3 exo.

(**) L'obtention des seules amino-cétones endo, dans les conditions expérimentales utilisées sera discutée ultérieurement sur la base de l'équilibration en produit thermodynamiquement le plus stable.

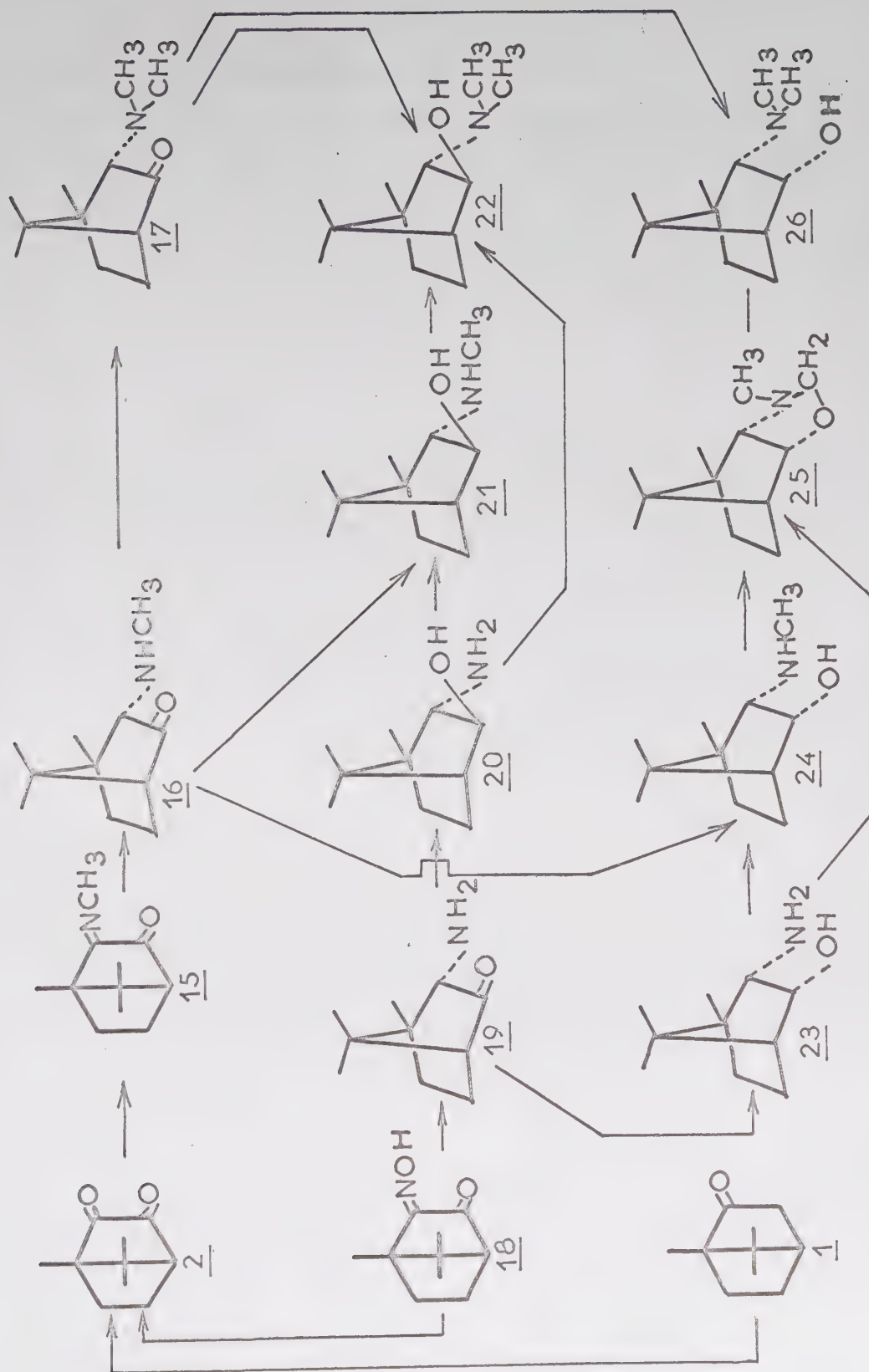
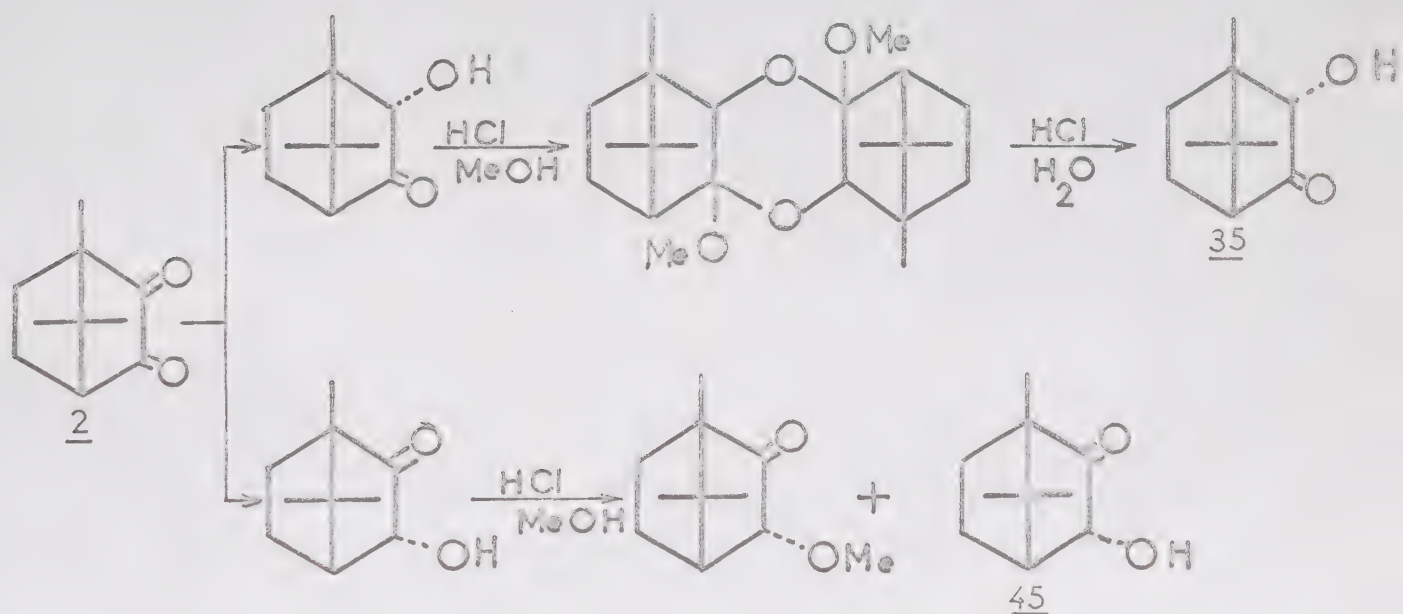


Figure 2. Synthèse des endo-amino-2 bornanols-3

structure cis est démontrée: en R.M.N. par le couplage cis ($J_{2n-3n}=7,5\text{Hz}$), en IR par la bande OH liée (respectivement à 3325 et 3350cm^{-1}) et chimiquement par la formation d'une oxazolidine (cf. page 18). La stéréochimie exo-exo est caractérisée par l'absence de couplage: de H-3 avec H-4 et H-5x ($J_{3n-4}=J_{3n-5x}=0$) et de H-2 avec H-6x ($J_{2n-6x}=0$).

Les hydroximino-alcools constituent un autre intermédiaire réactionnel pour accéder aux amino-alcools, en particulier aux exo-amino bornanols.

La réduction de la bornane dione par le zinc dans l'acide acétique conduit au mélange des endo-hydroxy-cétones 35 et 45 (I4). Ce mélange peut être séparé par la méthode de BREDT (I5-20). (cf. Fig. suivante).



Le faible rendement de ce procédé nous a conduit à effectuer directement la séparation des hydroximino-alcools 36 et 46 par chromatographie.

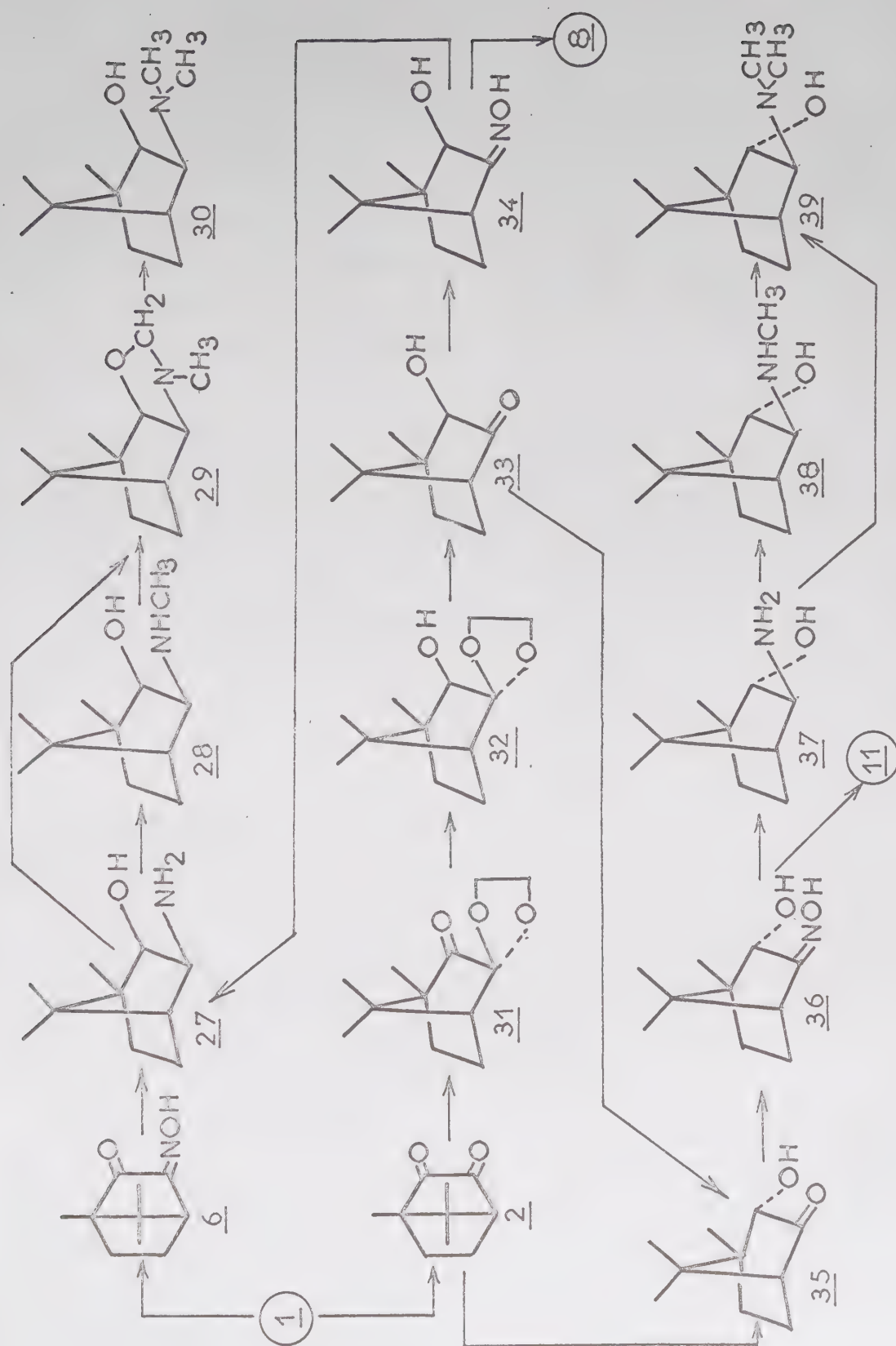


Figure 3. Synthèse des exo-amino-3 bornanols-2

La réduction de 36 par le sodium dans l'alcool conduit à l'amino-alcool trans 37. (*).

L'action de HAL sur 36 donne avec un faible rendement l'amino-alcool endo endo II.

L'hydroximino-3 exo-bornanol-2 34 permet d'accéder également aux deux amino exo-bornanols 8 et 27.

La réduction de 34 par HAL conduit à 27 alors que le sodium dans l'éthanol donne 8. Cette méthode permet d'obtenir les exo-amino exo-bornanols (**) par une deuxième voie, la première étant la réduction par HAL des hydroximino-cétones 6 et 18.

La synthèse de l'hydroximino-3 exo-bornanol-2 34 a été réalisée selon la méthode de BACKER (21,22). La réduction du monocétal de la bornane dicne 31 par HAL conduit à 32. L'alcool obtenu est exo (pas de couplage H-2, H-6). Le passage à la cétone alcool 33 est réalisé en milieu faiblement acide, ce qui permet d'éviter l'isomérisation de ce produit en 35 et 45 (voir discussion page 32).

C/ N-METHYL AMINO-ALCOOLS. (Fig. I, 2, 3, 4)

Plusieurs méthodes permettent d'accéder aux amino-alcools mono et N-diméthylés. La plus simple consiste à réduire les amino-cétones déjà substituées. Les monométhylamino-cétones

(*) Lors de cette réduction nous avons constaté un dégagement d'ammoniac. Il semble qu'une réaction parallèle se développe. Cette élimination d'ammoniac est assez faible dans le cas de 36. Elle est prépondérante pour 46, ce qui ne permet pas d'obtenir l'exo-amino-2 endo-bornanol-3 47, mais un produit non identifié. Des essais de réduction catalytique par le platine ou le palladium dans l'alcool en milieu neutre, acide, ou en présence d'eau et d'hydrazine ne nous ont jamais conduit à 47. Tous les essais effectués pour synthétiser 36 étaient restés infructueux. Nous noterons en particulier les travaux récents (Janvier 1970) de CHITTENDEN et COOPER (25b).

(**) A.H. BECKETT et Coll. (25a) (Décembre 1969), CHITTENDEN (25b) ont décrit 27. Ils accèdent à ce produit par hydrogénation catalytique ou par réduction par HAL de l'hydroximino-3 bornanone-2 6. Cette dernière méthode est identique à celle que nous proposons. Ces auteurs suggèrent comme intermédiaire de cette réaction 34. Notre synthèse de 27 à partir de 34 en est la preuve. Les caractéristiques physiques de 27, 28, 30 sont en accord avec celles obtenues par les auteurs ci-dessus.

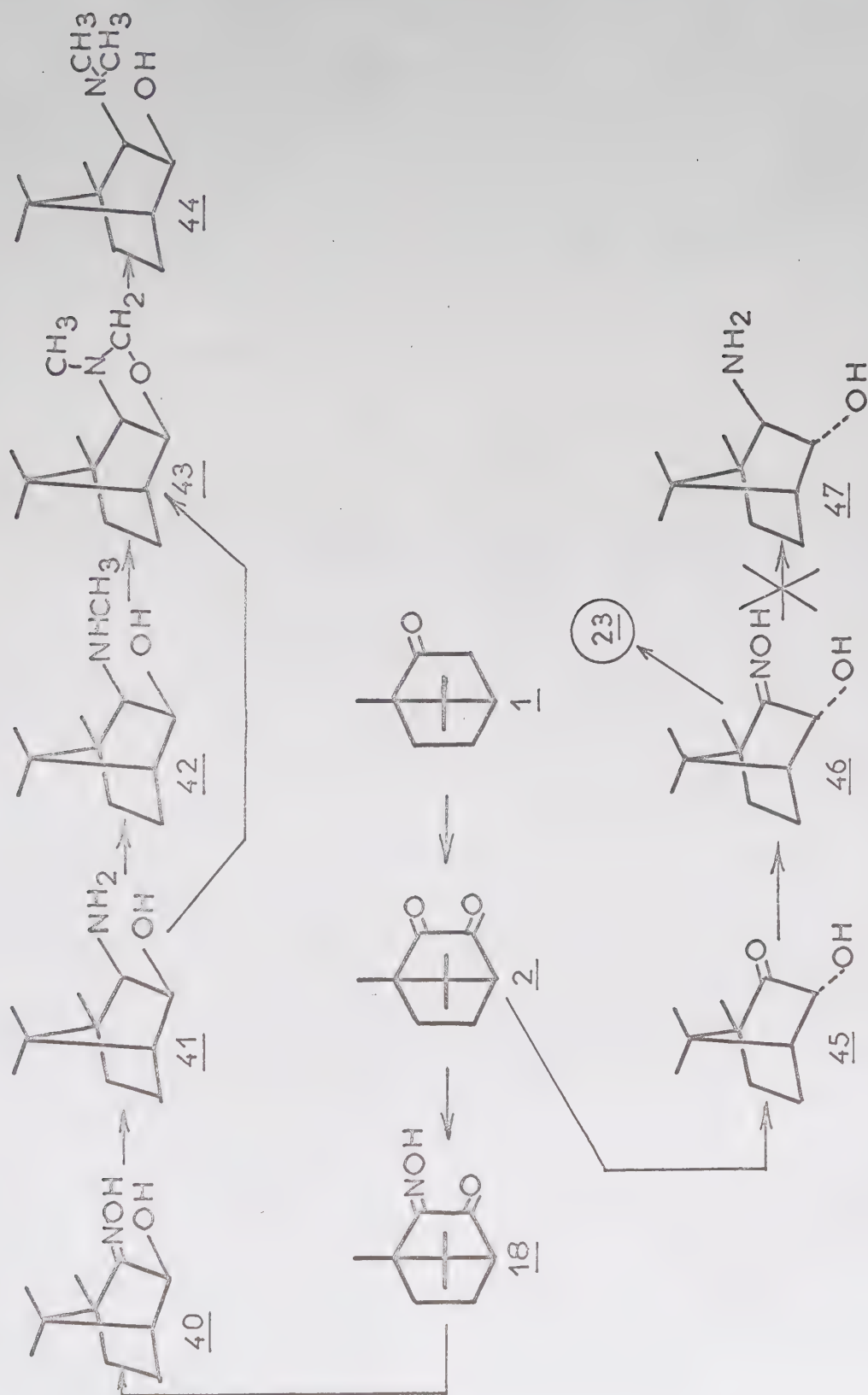


Figure 4. Synthèse des exo-amino-2 bornanols--3

peuvent être obtenues par deux voies différentes. Soit par action de l'iodure de méthyle (10), soit par réduction par le palladium sur charbon des méthylimino-cétones 3 et 15. Ces dernières sont obtenues par condensation de la bornane diène avec la monométhylamine. Les deux isomères sont séparés par recristallisation de leurs perchlorates (23). Les amino-cétones diméthylées sont obtenues par action du sulfate de méthyle en milieu basique sur l'aminocétone correspondante (24).

La réduction par HAL des formamido bornéols a été le plus souvent employée pour obtenir les méthylamino bornanols. La condensation directe à chaud du formamide avec l'amino-alcool

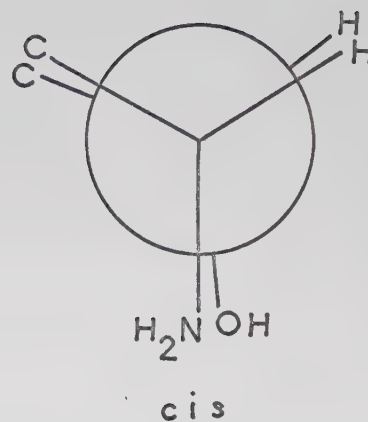
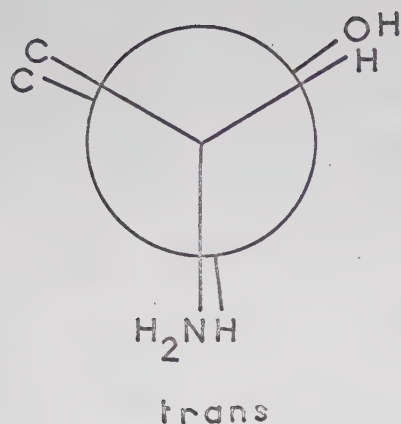


conduit à ces formamido alcools (26).

Les diméthylations ont été effectuées selon la méthode d'ESCHWEILLER et CLARKE (27,28) ou COPE (29a,b) c'est à dire par action de l'acide formique et du formaldéhyde. Cette réaction conduit à deux types de produits: les amino-alcools diméthylés ou les oxazolidines, selon la stéréochimie des produits de départ (*).

La formation d'oxazolidine par action d'un composé carbonyle sur un amino-alcool est connue depuis fort longtemps (30), et de nombreux exemples peuvent être cités en série aliphatique (31, 32), alicyclique (33,34) et stéroïdique (35,36). Ce phénomène de formation du cycle oxazolidinique est facilement explicable dans notre cas. En effet pour des composés cyclohexaniques bateau les substituants cis sont éclipsés et les trans décalés de 120°.

(*) Il est probable que la formation d'une oxazolidine à partir d'un amino-alcool cis, passe intermédiairement par le dérivé monométhylé puisque dans le cas de 27 nous avons pu isoler en plus de 29 le dérivé monométhylé 28. D'ailleurs 28 placé dans les conditions de la réaction d'Eschweiller-Clarke donne 29.



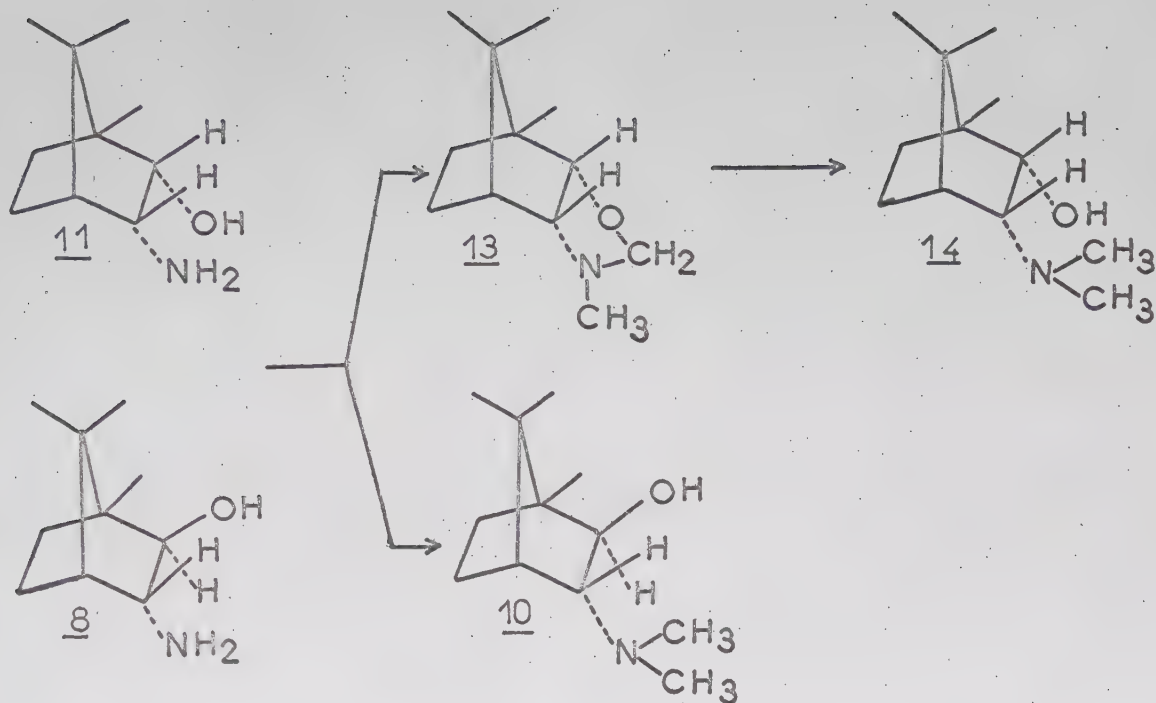
La position éclipsée est particulièrement favorable à la formation du cycle oxazolidinique à cinq éléments. En position trans un tel cycle ne pouvant se former le produit obtenu est le dérivé N-diméthylé. Comme nous le verrons plus loin toutes les réductions de cétones ou d'oximes conduisent à des mélanges d'amino-alcools cis et trans.

La formation d'oxazolidines à partir des produits cis permet de séparer facilement les amino-alcools cis des amino-alcools trans diméthylés.

En présence de HAL dans le tétrahydrofurane ou par hydrogénation catalytique sous pression, le cycle oxazolidinique s'ouvre pour donner l'amino-alcool cis diméthylé correspondant. (*).

La présence d'oxazolidine est facilement mise en évidence par spectrographie. En R.M.N.: spectre AB caractéristique des deux protons en α des hétéroatomes (36), en IR l'absence de bandes de vibration des OH et un doublet à $2710-2740\text{cm}^{-1}$ permettent de les

(*) Notons à ce propos que l'ouverture est plus facile lorsque l'hétérocycle est endo que lorsqu'il est exo.



identifier. Un pic M-I important est leur caractéristique principale en spectrographie de masse.

CHAPITRE II

ETUDE DES REDUCTIONS DE BICYCLO (2,2,1) HEPTANONES ET DE LEURS OXIMES

A/ BICYCLO (2,2,1) HEPTANONES ET LEURS OXIMES

a/ Réduction par l'hydrure d'aluminium lithium (HAL)

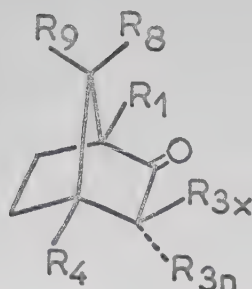
L'examen du tableau 5 montre que l'encombrement stérique est un facteur déterminant dans la réduction des cétones et des oximes bicycliques, puisque les produits obtenus sont thermodynamiquement les moins stables (42,46,47).

Dans tous les cas la présence du méthyle-8 du même côté que le carbonyle oriente l'attaque du réactif par la face endo la moins encombrée (42,48a-g).

La comparaison de I et 49, 52 et 54, 52 et 55 et 56, montre que la présence de méthyle endo ou exo en position 3 n'affecte pas la stéréochimie de la réduction.

Par contre nous noterons que la présence d'un groupe isopropyle 50 qui est très encombrant oriente l'attaque du réactif par la face exo malgré le méthyle en position 8. (*)

(*) Comme nous le verrons ultérieurement, il en va tout autrement lorsque le substituant en position 3 est Br, OH ou NR₂.



CETONES		ALCOOLS		
		Endo	Exo	Réf.
I	Bornanone-2 RI=R8=R9=Me, R3x=R3n=R4=H	10	90	38,39
48	Bornanone-3 R4=R8=R9=Me, R3x=R3n=RI=H	11	89	17,45
49	Diméthyl-3,3 bornanone-2 RI=R8=R9=R3x=R3n=Me, R4=H	10	90	*
50	Isopropyl-3 bornanone-2 RI=R8=R9=Me, R4=R3x=H, R3n=i-propyl.	75	25	*
51	Norbornanone RI=R8=R9=R4=R3=H	94	6	38,40,41
52	Méthyl-1 norbornanone RI=Me, R8=R9=R4=R3=H	93	7	38,40,41
53	santénone RI=R9=Me, R4=R8=R3=H	90	10	40,41
54	Fenchone RI=R3x=R3n=Me, R4=R8=R9=H	90		42
55	Exo-méthyl-3 norbornanone-2 RI=R4=R8=R9=R3n=H, R3x=Me	87	13	41
56	Endo-méthyl-3 norbornanone-2 RI=R4=R8=R9=R3x=H, R3n=Me	95	5	41
57	Diméthyl-3,3 norbornanone-2 RI=R4=R8=R9=H, R3x=R3n=Me	92	8	41
58	Apocamphre RI=R4=R9=R3=H, R8=Me	67	33	41
59	Diméthyl-5,5 bicyclo(2,1,1)hexan-2 one	14	86	43
	Bornanone-2 (AlLiH(OMe) ₃)	I	99	42
	Norbornanone-2 (AlLiH(OMe) ₃)	98	2	42
	Fenchone (AlLiH(OMe) ₃)	97	3	42
OXIMES		AMINES		
		Endo	Exo	Réf.
	Bornanone-2 oxime	20	80	44
	Bornanone-3 oxime	20	80	*
	Fenchone oxime	65	35	44

Tableau 5. Réductions par HAL

b/ Réduction par le sodium dans l'alcool

La réduction de cétones ou d'oximes par les métaux dissous en général et par le sodium dans l'alcool en particulier, ne provient pas d'une réduction par l'hydrogène "naissant" (49a,b,c) mais plutôt, d'une réduction électrolytique interne (49c) dont les différentes étapes sont données dans la figure 6 (50).

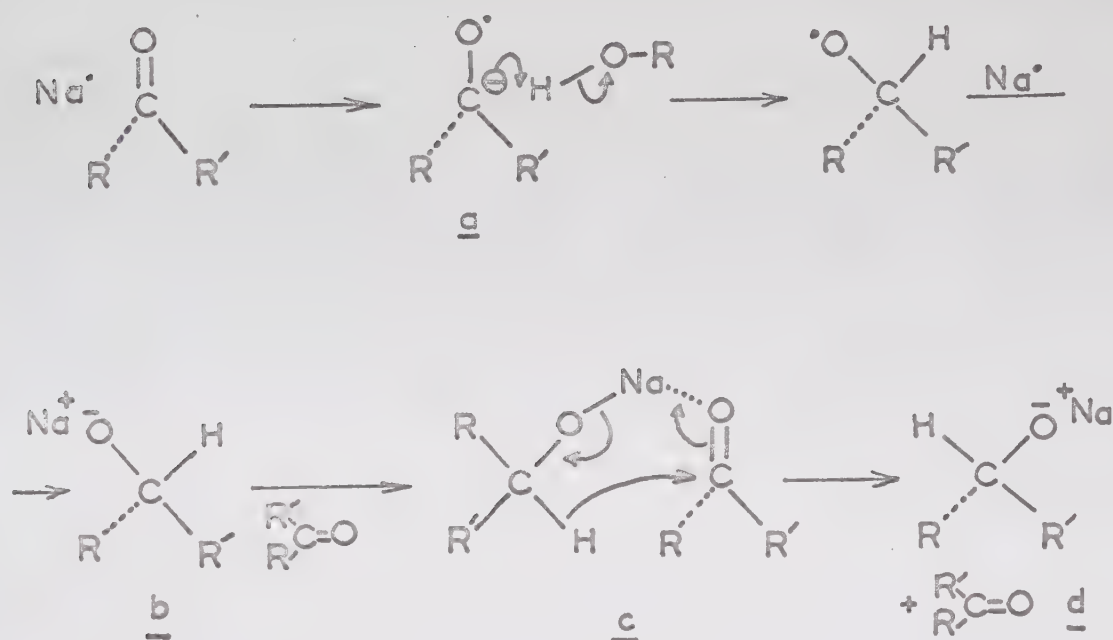


Figure 6.

Dans ce mécanisme on admet qu'il y a transfert d'un électron du métal à la molécule organique à réduire, conduisant à un anion-radical a, suivi de la protonation de cet intermédiaire par le côté le moins encombré, et formation de l'alcoolate b qui correspond généralement à l'alcool le moins stable.

Cependant cet intermédiaire b peut réagir avec une autre molécule de cétone par un processus analogue à une réduction du type MEERWEIN-PONDORF-VERLEY (51) pour conduire à l'alcoolate isomère d qui correspond généralement à l'isomère le plus stable.

CETONES		ALCOOLS		
		Endo	Exo	Réf.
I	Bornanone-2	80	20	38,46
48	Bornanone-3	75	25	52,46
5I	Norbornanone	75	25	38,53
52	Méthyl-I norbornanone	85	I5	38,54
55	Exo-méthyl-3 norbornanone-2	prép.		4I
	fenchocamphorone	prép.		55,56
	RI=R4=R3=H, R8=R9=Me	prép.		53,56
	fenchocamphorone			
	RI=R3=R4=R8=R9=H, R5x=R5n=Me	67	33	38,57
	Isofenchone			
	RI=R3=R8=R9=H, R4=R5x=R5n=Me	86	I4	38
	Camphénylone			
	RI=R4=R8=R9=H, R3x=R3n=Me	65	35	58
59	Diméthyl-5,5 bicyclo(2,I,I)hexan-2 one			
OXIMES		AMINES		
		Endo	Exo	Ref.
	Bornanone-2 oxime	75	25	44a,44b
	Bornanone-3 oxime	75	25	*,45
	Norbornanone oxime	80	20	59
	Fenchone oxime	83	I7	44a

Tableau 7. Réductions par le sodium dans l'alcool

Le passage $\underline{b} \rightarrow \underline{d}$ correspond donc à une équilibration. Pour que cette équilibration intervienne il faut évidemment que la vitesse de la réaction $\underline{c} \rightarrow \underline{d}$ soit au moins égale à la vitesse de réduction de la cétone de départ.

Si donc l'étape lente de la réaction est la réduction ($\underline{a} \rightarrow \underline{b}$) le produit obtenu est le produit cinétiquement contrôlé, (c'est le cas des norbornanes). Si l'étape déterminante est l'équilibration ($\underline{c} \rightarrow \underline{d}$) le produit obtenu est thermodynamiquement le plus stable (c'est le cas des bornanes) (cf. tableau 7). Ceci confirme les résultats obtenus par OURRISSON et RASSAT (47).

Avec HAL la stéréochimie de la réduction de cétones et d'oximes bicycliques est déterminée par les facteurs stériques, alors que la réduction de ces mêmes composés par le sodium dans l'alcool conduit principalement aux isomères endo.

B/ BICYCLO (2,2,1) HEPTANONES ET LEURS OXIMES, SUBSTITUÉS.

a/ Réduction par HAL

Nous avons noté (tableau 5, texte page 20) que la présence d'un méthyle en position 3 endo n'influence pas la stéréochimie de la réduction par HAL. L'alcool obtenu résulte de l'approche du réactif par la face endo qui est la moins encombrée, malgré la présence du méthyle-3n.

Par contre la réduction de l'endo-bromo-3 bornanone-2 par HAL conduit stéréospécifiquement à la bromhydrine cis endo-endo correspondante. Le brome et le méthyle étant isostériques(*), il apparaît que le substituant intervient sur la stéréochimie de cette réduction, par un facteur autre que l'encombrement stérique.

De plus la stéréochimie du brome est déterminante puisque l'endo-bromo-3 bornanone-2 et l'endo-bromo-3 norbornanone-2 conduisent aux bromhydrines cis endo endo, alors que l'exo-bromo-3 norbornanone-2 donne préférentiellement le produit cis exo-exo (cf. figure 8).

(*) Rayon de VAN DER WAALS: Br=1,95Å; CH₃=2,0Å. (62).

CETONES OU OXIMES	ALCOOLS OU AMINES		
	Endo	Exo	Réf.
Endo-bromo-3 bornanone-2	100		60
Endo-bromo-3 norbornanone-2	100		6I
Exo-bromo-3 norbornanone-2	20	80	6I
7 Endo-amino-3 bornanone-2	80	20	4,5,6,7a,*
4 Endo-méthylamino-3 bornanone-2	~70		*
5 Endo-diméthylamino-3 bornanone-2	45	55	*,I3c,
I9 Endo-amino-2 bornanone-3	95	5	*
I6 Endo-méthylamino-2 bornanone-3	prép.		I3c
I7 Endo-diméthylamino-2 bornanone-3	75	25	*
35 Endo-hydroxy-2 bornanone-3	50	50	*
33 Exo-hydroxy-2 bornanone-3	5	95	*
3I Ethylènedioxy-3 bornanone-2	5	95	2I
36 Hydroximino-3 endo-bornanol-2	prép.		*
34 Hydroximino-3 exo-bornanol-2		prép.	*

Tableau 9. Réduction par HAL

* Ce travail.

prép. signifie que le pourcentage n'a pu être déterminé précisément mais que l'isomère considéré est prépondérant dans le mélange.

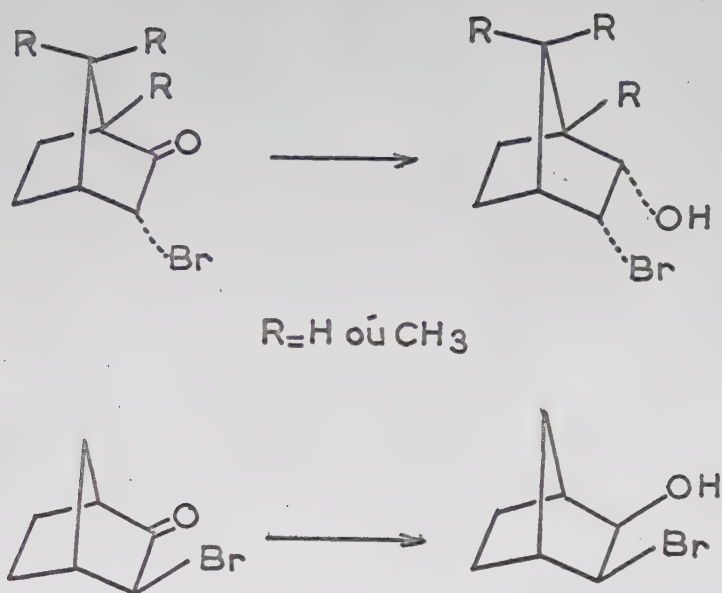


Figure 8

La réduction des amino-cétones, des hydroxy-cétones et de leurs oximes (tableau 9) confirme les observations faites à propos des bromo-cétones, à savoir: quelle que soit sa stéréochimie, un substituant tel que OH ou NR_2 en α de la fonction carbonyle ou oxime, oriente la réduction de telle sorte que le produit majoritaire est celui qui a la configuration cis.

BECKMAN (41) attribue cet effet à une répulsion électrostatique entre l'ion $(AlH_4)^-$ et les doublets libres portés par le substituant en α de la fonction à réduire (fig.10a). BECKET et Coll. (25) pensent qu'il se forme un complexe entre le groupement porteur de doublets et le réactif. L'encombrement de ce complexe justifie l'attaque par la face opposée (fig.10b). Enfin dans le cas où le substituant est porteur d'un proton mobile HOUSE (50) propose un complexe cyclique, l'attaque de $(AlH_4)^-$ conduisant au produit cis (fig.10c).

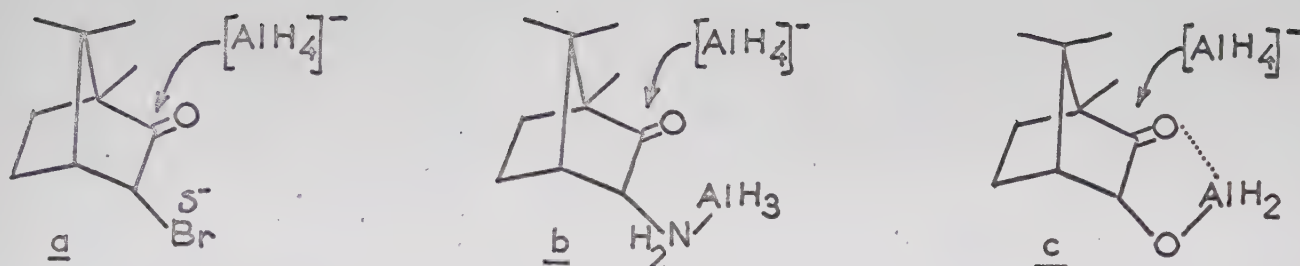


Figure 10

Nous noterons dans le tableau 9 que pour l'endo-diméthylamino-3 bornanone-2 et l'endo-hydroxy-2 bornanone-3 le pourcentage de produit cis obtenu est plus faible que pour les autres cétones.

A ce propos, nous remarquerons que le passage d'une amino-cétone, à la diméthylamino-cétone correspondante, s'accompagne toujours d'une diminution de la stéréospécificité de la réduction alors que les facteurs stériques (*) ou stéréoélectroniques vont dans le sens d'une augmentation. Sur la base des hypothèses formulées précédemment, ce résultat est inexplicable.

En ce qui concerne les hydroxy-cétones, nous noterons que : dans la série du bornane, lorsque le substituant porteur de doublets est endo, l'attaque se fait par la face exo qui est encombrée. Dans ce cas, la stéréospécificité est moins grande que pour le même substituant en position exo, car ce dernier oriente

(*) L'encombrement stérique du N-diméthyle est assimilé à celui de l'isopropyle.

l'attaque du côté endo le moins encombré (fig.II). Ceci justifie la diminution du pourcentage de produit cis formé, lorsque l'on réduit respectivement l'exo-hydroxy bornanone et l'endo-hydroxy bornanone.

Ce phénomène se retrouve dans la série du norbornane. Dans ce cas les cétones substituées en endo sont favorisées car la face exo est la moins encombrée (fig.II). L'endo-bromo-3 bornanone-2 est réduite stéréospécifiquement, alors que l'exo-bromo-3 bornanone-2 ne donne que 80% de produit cis.

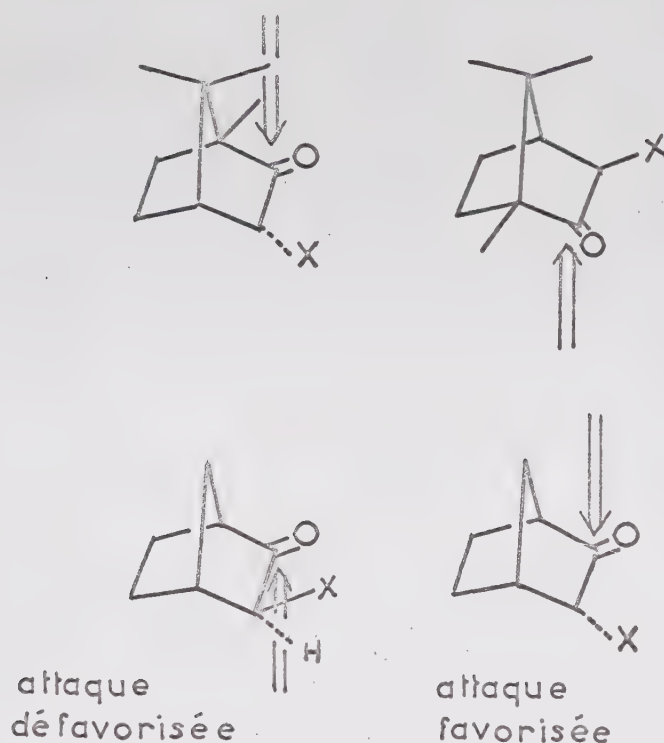


Figure II

b/ Réduction par le sodium dans l'alcool.

Comme nous l'avons déjà montré (page 24), les réductions par le sodium et l'alcool, de cétones et d'oximes bicycliques conduisent préférentiellement aux alcools et amines endo.

La présence d'un substituant polaire influence considérablement la stéréochimie des produits de la réduction (tableau I2). En effet quelle que soit sa stéréochimie un subs-

CETONES OU OXIMES		ALCOOLS OU AMINES		
		Endo	Exo	Réf.
7	Endo-amino-3 bornanone-2	10	90	4,5,6,7a,*
4	Endo-méthylamino-3 bornanone-2		prép.	*,63
5	Endo-diméthylamino-3 bornanone-2	18	82	*,10
I9	Endo-amino-2 bornanone-3	5	95	*
I6	Endo-méthylamino-2 bornanone-3		prép.	*
I7	Endo-diméthylamino-2 bornanone-3	20	80	*
3I	Ethylènedioxy-3 bornanone-2	73	27	2I
36	Hydroximino-3 endo-bornanol-2		prép.	*
34	Hydroximino-3 exo-bornanol-2	prép.		*

* Ce travail

Tableau I2. Réduction par le sodium dans l'alcool

tituant tel que OH ou NR_2 en α de la fonction carbonyle ou oxime, oriente la réduction de telle sorte que le produit majoritaire est celui qui a la configuration trans.

Nous pensons que dans ce cas la protonation du radical-anion formé initialement, n'est plus dirigée par l'encombrement stérique, mais par la formation d'une liaison hydrogène entre le substituant polaire et une molécule d'alcool. De ce fait la protonation se fait toujours par la même face que le substituant, ce qui conduit à des produits trans. (fig. I3).

D'autre part l'équilibration par l'éthylate de sodium des bornanes diols, conduit à un mélange constitué par 55% de produits trans et 45% de cis endo-endo (64). Les isomères cis endo-endo et trans ont donc des stabilités voisines.

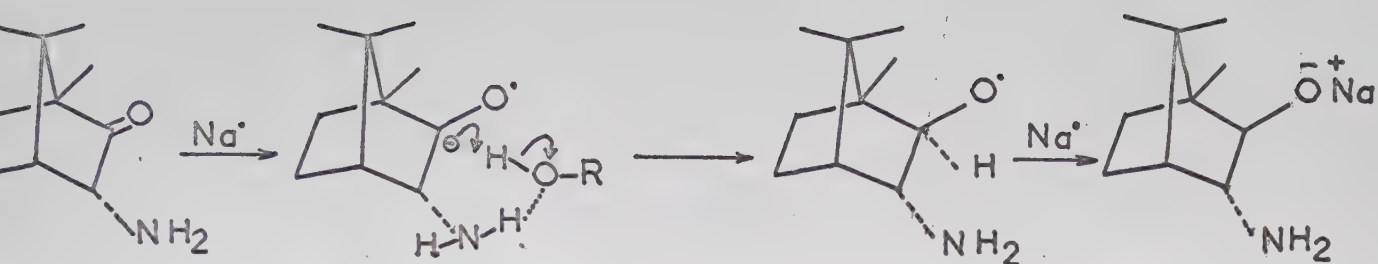


figure I3

La réduction par le sodium dans l'alcool est donc cinétiquement contrôlée, car elle conduit, non pas à un mélange cis-trans, mais à l'isomère trans. Ce résultat justifie le mécanisme proposé dans la figure I3.

La présence en α de cétones ou d'oximes bicycliques, d'un substituant susceptible de donner une liaison hydrogène avec l'alcool est le facteur déterminant de ces réductions par le sodium et l'alcool.

C/ BORNIANE DIONE-2,3 ET SES MONOXIMES.

a/ Réduction par le zinc en milieu acide ou basique

La réduction de cétones et d'oximes α substituées par un carbonyle est connue (65). Les métaux tels que le zinc ou l'étain en milieu acide ou basique sont des réducteurs spécifiques. Les α quinones donnent les cétone-alcools, et les hydroximine-cétones les amino-cétones.

La bornane dione-2,3 et ses monoximes conduisent donc aux hydroxy-bornanones (I5-20) et aux amino-bornanones (I0-I2) comme l'indique la figure I4.

Dans tous les cas, les groupements hydroxyles ou amines obtenus lors des réductions par le zinc sont endo. Bien que dans la série du bornane, la position endo soit la plus stable (42, 46, 47), la grande stéréospécificité de ces réductions est assez

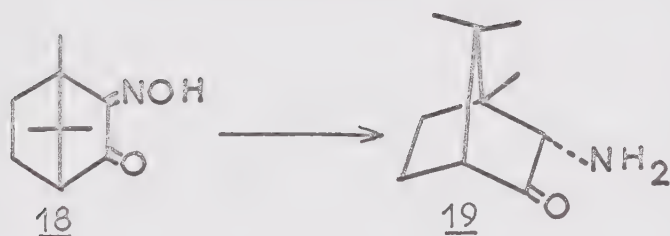
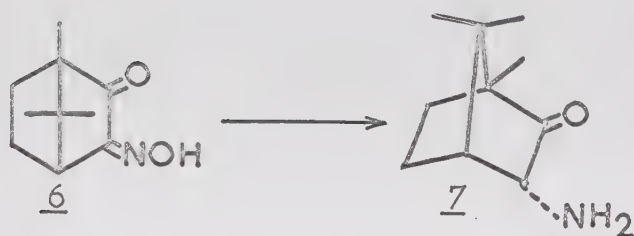
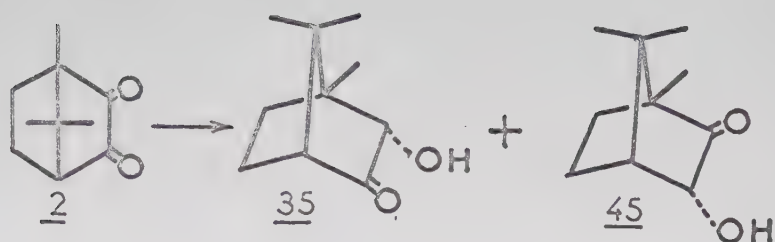


Figure I4

étonnante, comparée à celles des bornanones-2 ou -3, ou de leurs oximes, qui conduisent toujours à un mélange de produits endo et exo.

Nous pensons que comme pour la bromo-3 bornanone-2 les deux isomères endo et exo sont obtenus (66) mais le milieu réactionnel étant épimérisant, seul le produit endo qui est le plus stable est isolé.

Nous avons vérifié cette hypothèse sur les hydroxy-cétones. C'est ainsi que l'exo-hydroxy-2 bornanone-3 en milieu basique ou acide à chaud, conduit au mélange des endo-hydroxy bornanones-2 et -3. Dans ce cas en plus de l'épimérisation de l'hydroxyle, il intervient une isomérisation comme le montre le schéma ci-dessous.

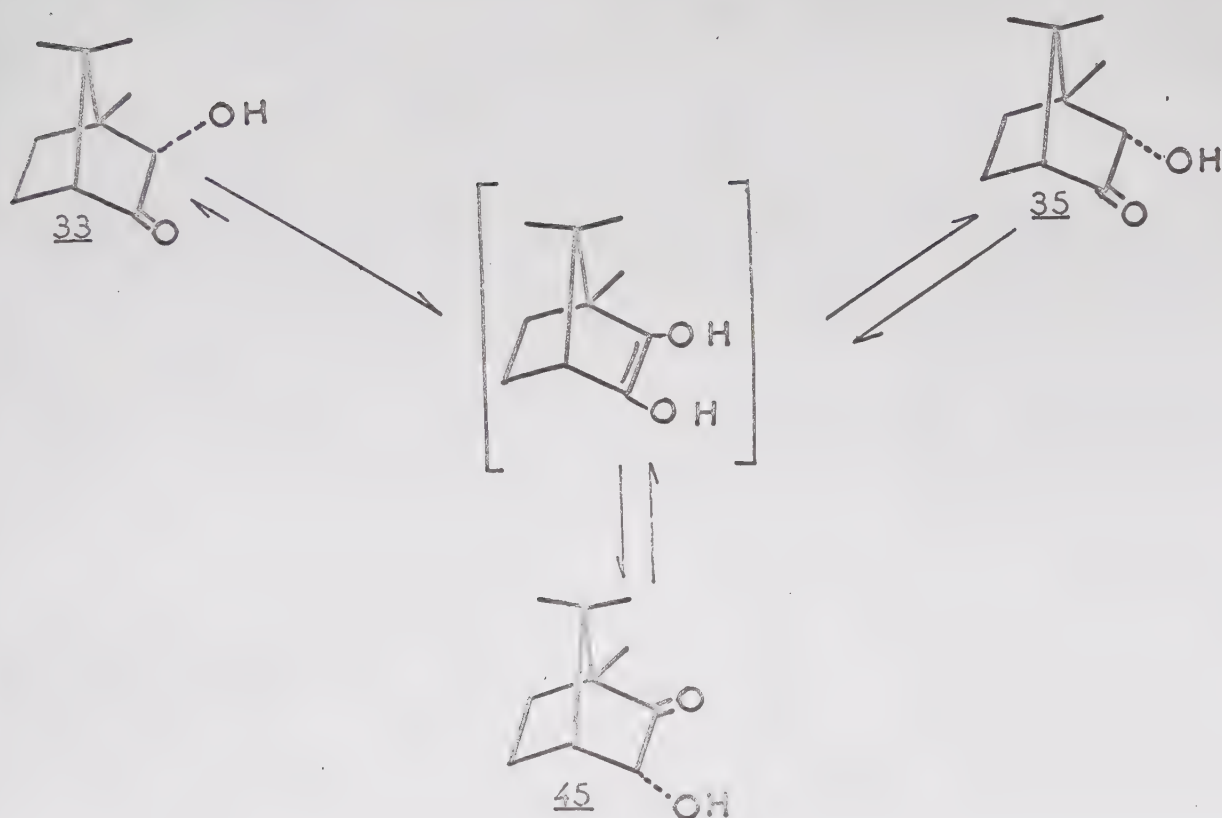


Figure I5

Cette isomérisation ne peut intervenir pour les amino-cétones où seule l'épimérisation peut se produire. (fig. I6).

Un tel phénomène peut rendre compte de l'impossibilité d'obtenir une amino-cétone à amine exo (25).

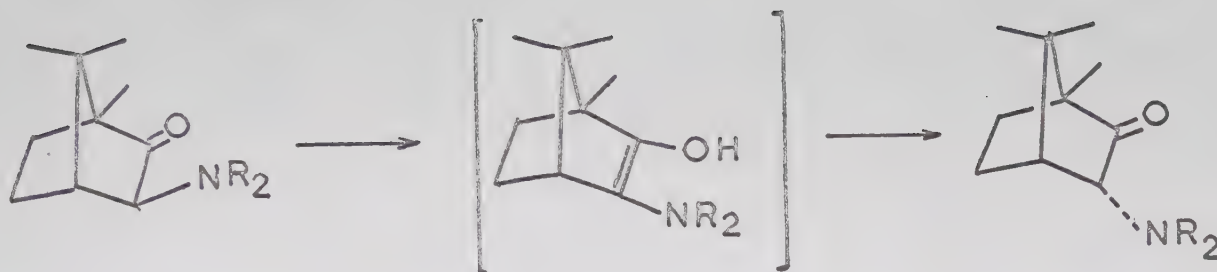


Figure I6. Epimérisation de 1'amino-3 bornanone-2

b/ Réduction par HAL.

La réduction de la bornane dione-2,3 par HAL conduit au bornane diol cis exo-exo (67). De même ces monoximes conduisent aux amino-bornanols cis exo-exo (fig.I8 et I7).

Comme la cyclohexane dione-1,2 (67), la bornane dione-2,3 donne en présence de HAL en quantité stoechiométrique la cétone-alcool correspondante: 1'exohydroxy-2 bornanone-3 (fig.I7).

L'obtention de 1'exo-hydroxy-2 bornanone-3, qui comme nous venons de le voir est le composé le moins stable, montre que la réduction de la première fonction carbonyle dépend des facteurs " encombrement stérique " comme dans les monocétones.

La réduction de la deuxième fonction carbonyle conduit au produit cis exo-exo attendu. (cf. discussion pages 26 à 28).

Dans la série du norbornane, la première étape donnant les produits endo, le diol obtenu est, pour les mêmes raisons que ci-dessus, cis endo-endo (68) (fig.I7).

Un mécanisme identique peut être envisagé pour les hydroximino-cétones. La première fonction réduite est la cétone.

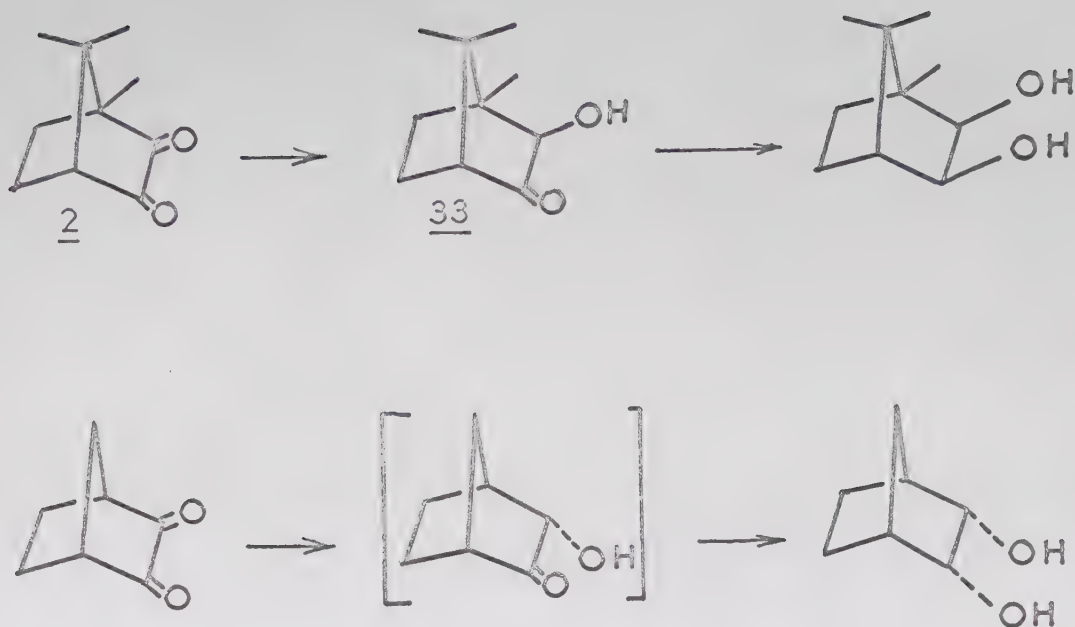


Figure I7

En effet FELKIN (69) a montré que la fonction cétone d'une hydroximino-cétone est réduite sélectivement en utilisant la quantité théorique de HAL. La deuxième étape est la réduction de l'oxime-alcool en amino-alcool. (fig.I8).

c/ Réduction par le sodium dans l'alcool.

Vuesous l'angle de la stéréospécificité, la réduction de la bornane dione par le sodium dans l'alcool n'apporte pas d'éléments intéressants, car les produits obtenus (mélange 45:55 de diols cis endo endo et trans) sont le résultat d'une équilibration comme l'a montré ANGYAL (64). Par contre les monoximes de la bornane dione conduisent aux endo-amino exo-bornanols.

La configuration trans des produits obtenus peut paraître étonnante. En effet la réduction simultanée des deux fonc-

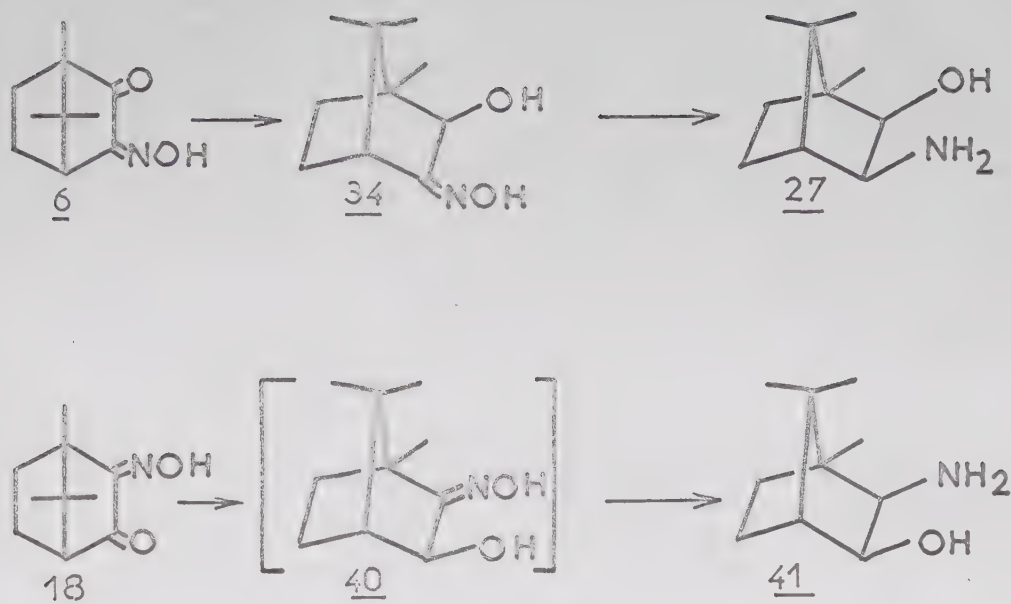


Figure 18

tions cétone et oxime devrait conduire aux produits cis endo-endo si l'on se réfère aux monocétone et aux monoximes. (cf. paragraphe b page 22). L'obtention de produits trans, semble indiquer que, comme dans le cas des réductions par H₂, la réduction par le sodium dans l'éthanol se fait en deux étapes.

La première serait la réduction de l'hydroximino-cétone en amino-cétone. La stéréochimie de l'amine est endo pour deux raisons: d'une part la réduction d'une oxime par le sodium et l'alcool conduit principalement aux produits endo, d'autre part le milieu réactionnel étant fortement basique, il y a épimérisation en amino-cétone la plus stable (amine endo) (*).

(*) L'hypothèse que la première étape est la réduction de la fonction oxime repose sur les arguments suivants.

- Si, l'oxime est réduite, on obtient une amino-cétone dont l'amine est facilement épimérisée en position endo. La deuxième

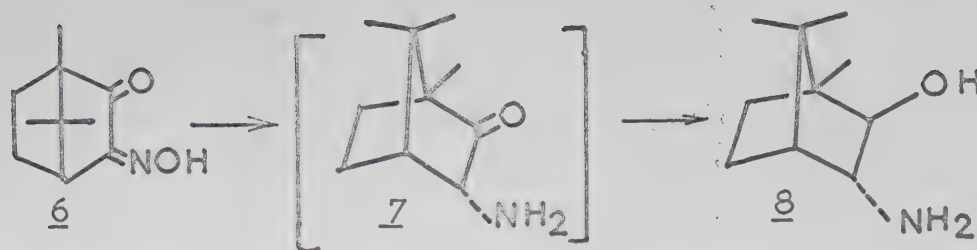


Figure I9

La deuxième étape qui est la réduction de l'endo-amino cétone a déjà été décrite (cf. pages 28 à 30), elle conduit aux endo-amino exo-bornanols.

Des résultats contradictoires obtenus lors de la synthèse d'amino-bornanols, nous ont amenés à préciser quelques points concernant la stéréochimie des réductions de cétones et d'oximes de la série du bicyclo(2,2,1)heptane.

Nous avons montré que: d'une part pour les monocétones et leurs oximes, la stéréochimie de la réduction par H₂ est déterminée par les facteurs stériques, alors que par le sodium dans l'alcool, on obtient principalement les isomères endo. D'autre part, la réduction de diones ou de leurs monoximes se déroule en deux étapes. D'abord réduction de l'une des fonctions. La stéréochimie de cette réduction est indépendante de la présence de la deuxième fonction, c'est à dire que la réduction est identique à

étape conduisant à l'amino-alcool trans. Si la fonction cétone était d'abord réduite, on obtiendrait un mélange d'oxime-alcools, car la fonction alcool en α d'une oxime n'est plus épimérisable. La deuxième étape conduirait à un mélange d'amino-alcools trans (endo-exo et exo-endo). Le fait qu'un seul amino-alcool trans avec l'amine endo soit obtenu justifie la première hypothèse.
- De plus la réduction de l'amino-cétone et de l'hydroximino-cétone conduit au même pourcentage (95%) d'amino-alcool trans.

celle qui a lieu dans le cas d'une monocétone ou d'une monoxime. Pour une hydroximino-cétone, la première fonction réduite par HAL est la cétone, alors que le sodium dans l'alcool ou le zinc en milieu acide ou basique réduisent d'abord l'oxime. Avec ces deux derniers agents, la réaction étant effectuée en milieu fortement acide ou basique, le substituant en α de la cétone s'épimérise dans la position la plus stable.

La deuxième étape, est la réduction d'une cétone ou d'une oxime portant sur le carbone en α un substituant polaire (OH, NR_2). HAL conduit aux produits de configuration cis, alors que le sodium dans l'éthanol donne les produits trans.

CHAPITRE III

ETUDE DE LA STEREOCHIMIE PAR R.M.N.

La R.M.N. s'est révélée le moyen de choix pour l'étude de la stéréochimie des amino-bornanols (7a,25). L'identification des différents stéréoisomères est basée sur la comparaison des valeurs des constantes de couplage, et des déplacements chimiques des protons portés par le même carbone que les substituants OH ou NR_2 (7a-7k).

Quatre types de couplages peuvent intervenir dans les signaux des protons H-2 et H-3. Les constantes trans endo-exo (J_{nx}) entre H-2 et H-3 décalés de 120° . Elles sont de l'ordre de 3,2 à 4,5 Hz. Cette valeur est légèrement plus forte que celle prévue pour un angle de 120° ($\sim 2,1\text{Hz}$) (9,10). Les constantes cis endo-endo (J_{nn}) ou exo-exo (J_{xx}) entre H-2 et H-3 éclipsés, sont comprises entre 7 et 10 Hz.

Alors que dans la série du norbornène J_{nn} et J_{xx} sont égales, dans tous les amino-bornanols décrits ici, elles sont différentes(*)

(*) A.P.MARCHAND et N.N.MARCHAND (70) (Décembre 1969) ont montré que pour certains dérivés du norbornane, $J_{nn} \neq J_{xx}$. Ils pensent que dans ce cas il y a "non équivalence entre les distances interatomiques exo et endo entre H2x-H3x et H2n-H3n".

J_{xx} varie entre 9,0 et 9,5 Hz alors que J_{nn} est de l'ordre de 7 à 8 Hz. Ces résultats encadrant la valeur théorique de ANET, montrent que par suite de déformation, les substituants ne sont pas parfaitement éclipsés. Les interactions entre le méthyle-8 et les substituants exo peuvent rendre compte des écarts avec les valeurs calculées, aussi bien pour les produits cis que pour les trans. FLAUTT et ERMAN (7c) ont montré que pour un alcool exo la distance entre le méthyle-8 et l'oxygène est de 2,77Å, alors que la somme des rayons de VAN DER WAALS pour CH_3 et O (62) est de 3,40Å. Ce type d'interaction peut justifier la déformation du cycle. Ces deux couplages permettent de différencier sûrement un produit cis d'un produit trans.

		J23 en Hz			
Stéréochimie des substituants sur C_2 et C_3	Angle dièdre	observée			calc.*
		amine en 2	amine en 3	diol*	
2 exo - 3 exo	0°	7,8	7,8	7,7	8,2
2 exo - 3 endo	120°	-	3,4	2,3	2,1
2 endo - 3 exo	120°	3,8	3,8	2,2	2,1
2 endo - 3 endo	0°	9,0	9,2	8,9	8,2

* D'après ANET (9)

Tableau 20

Le troisième type de constantes correspond à des couplages entre le proton méthynique H-3 et le proton tertiaire H-4. Ces deux protons peuvent occuper deux positions relatives différentes. Si H-3 est endo, l'angle avec H-4 est de l'ordre de 80°. La constante de couplage J_{3n-4} est inférieure à 1Hz. Si H-3 est exo, l'angle est alors de 43° ce qui donne une valeur de 4,5Hz pour J_{3x-4} . Les couplages J_{3-4} permettent de préciser la stéréochimie du proton H-3.

Les couplages à longues distances interviennent lorsque les deux protons présentent une conformation en W. C'est le cas de H-2x et H-6x et de H-3x et H-5x. Ce couplage est faible, il varie de 1 à 1,5 Hz. Il permet de différencier les protons exo, des protons endo.

A part quelques différences faibles dues à l'interaction entre les substituants exo et le méthyle-8, les valeurs trouvées sont en accord avec les données de KARPLUS (8).

H-2x	H-2x	H-2n	H-2n
H-3x	H-3n	H-3x	H-3n

Tableau 2I

Les résultats rapportés dans les tableaux suivants, montrent que pour un substituant donné, un proton endo (R exo) est à des champs plus forts que le proton exo (R endo) correspondant. Ces résultats sont en accord avec ceux de FLAUTT et ERMAN (7c) sur les bornanes monosubstitués en position 2.

Si nous comparons les amines et les alcools en position 2 et 3 dans les dérivés mono ou disubstitués ayant même stéréochimie, nous observons qu'un proton en position 2 est à des champs plus forts que le proton correspondant en position 3. Cet effet de blindage est très certainement dû à la présence du méthyle 10.

Le déplacement chimique d'un proton donné est fonction de l'électronégativité du substituant porté par le même carbone. Ceci est vérifié car le proton en α d'un alcool, est toujours à des champs plus faibles que dans l'amine correspondante. La méthylation de l'azote entraîne une variation des déplacements chimiques des protons en α vers des champs forts.

Contrairement à l'hypothèse de BECKET et Coll. (25) (qui ne disposait que des trois premiers amino-bornanols du tableau 22), nous n'avons trouvé aucune relation entre l'encombrement stérique et la différence de déplacements chimiques des protons en α du groupe amino, entre l'amine et ses dérivés méthylés.

Les oxazolidines 13,25,29,43 sont caractérisées par le système AB constitué par les protons en α des hétéroatomes. La constante de couplage gem, est considérée comme négative et de l'ordre de 2,5 à 3,5 Hz. Cette faible valeur de JAB est le résultat de deux effets qui vont dans le même sens: d'une part l'électronégativité des hétéroatomes O et N voisins. La valeur absolue de ce couplage est caractéristique de la stéréochimie de l'hétérocycle oxazolidinique. En effet, elle est de 2,5 Hz pour les produits exo, et de 3,5 Hz pour les isomères endo.

Les déplacements chimiques des protons A et B sont sensiblement les mêmes pour les produits de même stéréochimie. Ils sont indépendants de la position de N et O par rapport au squelette bornane. $JA=3,65$ et $3,68 \cdot 10^{-6}$ et $JB=4,47$ et $4,53 \cdot 10^{-6}$ respecti-

Stéréochimie des substituants	R		
	NH ₂	NHCH ₃	N(CH ₃) ₂
2-endo-OH 3-endo-R	3,48	3,00	2,40
	0,48	0,60	
2-exo-OH 3-oxo-R	3,04	2,57	2,22
	0,47	0,35	
2-exo-OH 3-endo-R	3,46	3,05	2,33
	0,41	0,72	
2-endo-OH 3-exo-R	2,52	2,23	1,54
	0,29	0,69	
3-endo-OH 2-endo-R	3,02	2,59	2,20
	0,43	0,39	
3-exo-OH 2-exo-R	2,78	2,45	2,32
	0,33	0,13	
3-exo-OH 2-endo-R	3,00	2,74	2,14
	0,26	0,50	

Tableau 22

vement dans 29 et 43 (exo) alors que dans 13 et 25 (endo), JA=4,17 et 4,13.10⁻⁶ et JB=4,72 et 4,72.10⁻⁶.

En ce qui concerne les couplages des protons méthyl-
niques en α de O ou N, les mêmes remarques que dans les amino-
alcools peuvent être faites. La valeur du déplacement chimique de
ces protons est toujours supérieure à celle qu'elle a dans les
N-méthyle et N-diméthylamino-alcools correspondants.

N°	COMPOSES	CH ₃ -10	CH ₃ -9	CH ₃ -8	H-2	H-3	-NMe	J Hz
8	endo-amine-3 exo-bernanol-2	0,85	0,85	I,07	3,07d	3,4It		J3x-2n=3,4
9	endo-diéthylamine-3 exo-bernanol-2	0,89	0,89	I,06	3,0Id	3,0It	2,28	J3x-2n=3,2 J3x-5xvI
10	endo-diéthylamine-3 exo-bernanol-2	0,84	0,84	I,05	3,26d	2,27t	2,22	J3x-2n=3,0 J3x-5xvI
11	endo-amine-3 endo-bernanol-2	0,85	0,85	0,90	3,64dI	3,4IqI		J2x-3x=9,2 J3x-4=4 J3x-5x=I J2x-6x=I,2
12	endo-péthylamine-3 endo-bernanol-2	0,85	0,89	0,89	3,67q	2,97qI	2,35	J2x-3x=9,0 J3x-4=4,2 J3x-5x I J2x-6x=I,5
14	endo-diéthylamine-3 endo-bernanol-2	0,87	0,89	0,89	3,63dI	2,39qI	2,20	J2x-3x=8,8 J3x-4=4,0 J3x-5xvI J2x-6x=I,2
13	oxazolidine endo-endo	0,86	0,89	0,92	4,25α	3,08αI	2,3I	J2x-3x=9,0 J3x-4=4,5 J3x-5xvI J2x-6x=I,8
27	exo-amine-3 exo-bernanol-2	0,95	0,79	I,08	4,60d	3,04d		J2n-3n=7,8
28	exo-méthylamine-3 exo-bernanol-2	0,93	0,77	I,02	3,45d	2,59d	2,43	J2n-3n=7,5
30	exo-diéthylamine-3 exo-bernanol-2	0,96	0,77	I,05	3,44d	2,22d	2,28	J2n-3n=7,3
29	oxazolidine exo-exo	0,98	0,78	I,15	3,8Id	2,33d	2,29	J2n-3n=7,5

Tableau 23

N°	COMPOSES	CH ₃ -10	CH ₃ -9	CH ₃ -8	H-2	H-3	-NMe	J Hz
37	exo-amino-3 endo-bornanol-2	0,83	0,83	I,01	3,79d1	2,52d		J3n-2x=3,8 J2x-6x=1,5
38	exo-méthylamino-3 endo-bornanol-2	0,76	0,73	0,99	3,77d1	2,23d	2,43	J3n-2x=3,08 J2x-6x=1,5
39	exo-diméthylamino-3 endo-bornanol-2	0,86	0,82	I,08	3,83d	I,54d	2,19	J3n-2x=3,5 J2x-6x=1,8
20	endo-amino-2 exo-bornanol-3	0,85	0,79	I,10	3,00d1	3,27d		J2x-3n=3,8
21	endo-méthylamino-2 exo-bornanol-3	0,90	0,85	I,12	2,74m	3,40d	2,54	J2x-3n=2,8 J2x-6x=1,5
22	endo-diméthylamino-2 exo-bornanol-3	I,01	0,81	I,09	2,14m	3,49d	2,29	J2x-3n=2,8
23	endo-amino-2 endo-bornanol-3	0,90	0,80	0,90	3,02d1	4,09d1		J2x-3x=9,2 J3x-4=4,5 J3x-5x=1 J2x-6x=1,5
24	endo-méthylamino-2 endo-bornanol-3	0,88	0,85	0,92	2,59d1	4,05d1	2,44	J2x-3x=9,0 J3x-4=4,8 J3x-5x=1,5 J2x-6x=1,5
26	endo-diméthylamino-2 endo-bornanol-3	0,88	0,85	0,94	2,20d1	4,07d1	2,29	J2x-3x=8,8 J3x-4=4,8 J3x-5x=1,5 J2x-6x=1,5
25	oxazolidine endo-endo	0,88	0,85	I,02	2,75d1	4,59d1	2,33	J2x-3x=9,2 J3x-4=4,8 J3x-5x=1,2 J2x-6x=1,8
41	exo-amino-2 exo-bornanol-3	0,89	0,78	I,03	2,78d	3,65d		J2n-3n=7,5

Tableau 24

N°	COMPOSES	CH ₃ -10	CH ₃ -9	CH ₃ -8	H-2	H-3	-NMe	J Hz
42	exo-méthylamine-2 exo-bornanol-3	0,90	0,77	0,99	2,45d	3,64d	2,43	J2n-3n=7,0
44	exo-diméthylamine-2 exo-bornanol-3	0,90	0,79	1,13	2,32d	3,46d	2,37	J2n-3n=7,0
43	oxazolidine endo-endo	0,98	0,78	1,15	2,24d	4,04d	2,30	J2n-3n=7,5
	exo-hydroxy-2 exo-bornanol-2	0,93	0,81	1,09	3,58d	3,83d		J2n-3n=7,0
33	exo-hydroxy-2 bornanone-3	1,05	0,93	1,05	3,57			
36	endo-hydroxy-2 bornanone-3	0,98	0,92	1,05	3,901			J2x-5x=1,5
45	endo-hydroxy-3 bornanone-2	0,92	0,88	1,02		4,23d1		J3x-4=5,2 J3x-5xv1

Tableau 25

l=large, m=multiplet, d=doublet, t=triplet, q=quadruplet, x=exo, n=endo.

L'attribution des déplacements chimiques des méthyles 8,9,10 a été faite en fonction des règles empiriques établies précédemment par plusieurs auteurs (8,21b,7e,71).

DEUXIEME PARTIE

SPECTROGRAPHIE DE MASSE
DE DERIVES DU BORNANE

INTRODUCTION.

Mis à part le camphre (74,75), l'oxime correspondante (86), le bornéol (75,76) et la bornylamine (87,88), les monoterpènes bicycliques ont été peu étudiés en spectrographie de masse, et l'origine des pics les plus importants a été la plupart du temps mal établie (77 -85). La raison en est la complexité des mécanismes de fragmentation intervenant dans ce type de molécule, où de nombreux réarrangements de carboniums et de radicaux libres peuvent intervenir.

Dans ce travail, nous avons étudié les spectres de bornanes substitués en 2,3,2-3 en utilisant les mesures de haute résolution et le marquage isotopique au deutérium. Comme nous le verrons ultérieurement, les résultats obtenus au cours de cette étude nous ont permis de préciser un certain nombre de mécanismes de fragmentation caractéristiques, et d'expliquer l'origine des pics les plus importants.

CHAPITRE IV

ETUDE DES BORNANES MONOSUBSTITUES

A/ BORNANONES -2 ET -3

Parmi les dérivés de la série du bornane, le camphre (ou bornanone-2) est celui dont le spectre de masse a été le plus étudié (73-85). Aussi nous reproduirons ici le schéma de fragmentation généralement admis (75). Toutefois pour confirmer les résultats déjà établis dans la littérature, nous avons étudié le spectre de la méthyl-3 bornanone-2 dans lequel la présence du méthyle en position 3 permet de confirmer le schéma ci-après, par l'étude des fragments contenant le carbone-3.

Le schéma 28 et les deux spectres suivants montrent que la présence du méthyle en position 3 n'apporte pas de changements notables dans le mécanisme de la fragmentation.

En effet, le pic de base reste à m/e 95. Le pic à m/e 108 correspondant à un réarrangement du type de MAC LAFFERTY (88 page 155, 98) est toujours présent, de même que les ions à $m/e=41, 55, 69, 83$.

Le changement le plus important, concerne l'intensité relative du pic m/e 81 qui diminue fortement. Cette variation est facilement explicable: les ions m/e 81 (dans la bornanone-2) passent à m/e 95 (dans la méthyl-3 bornanone-2), car ils portent le méthyle-3. On constate donc la disparition du pic m/e 81 qui se confond avec m/e 95.

Figure 26. Bornanone-2

Figure 27. Méthyl-3 bornanone-2

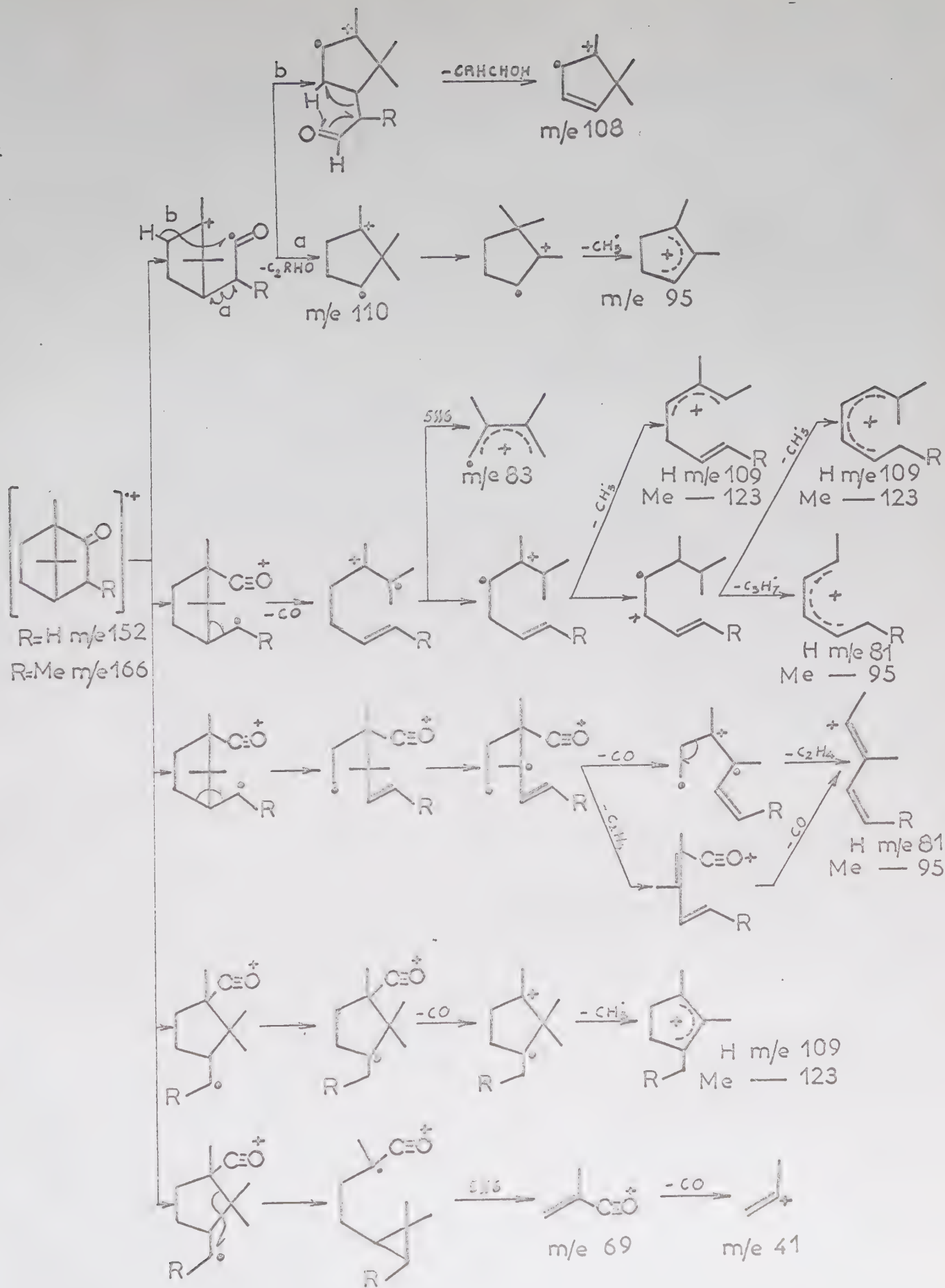


Schéma 28. Fragmentation des bornanones-2

Le spectre de masse de l'épicamphre ou bornanone-3 que nous proposons ci-dessous n'est pas connu.

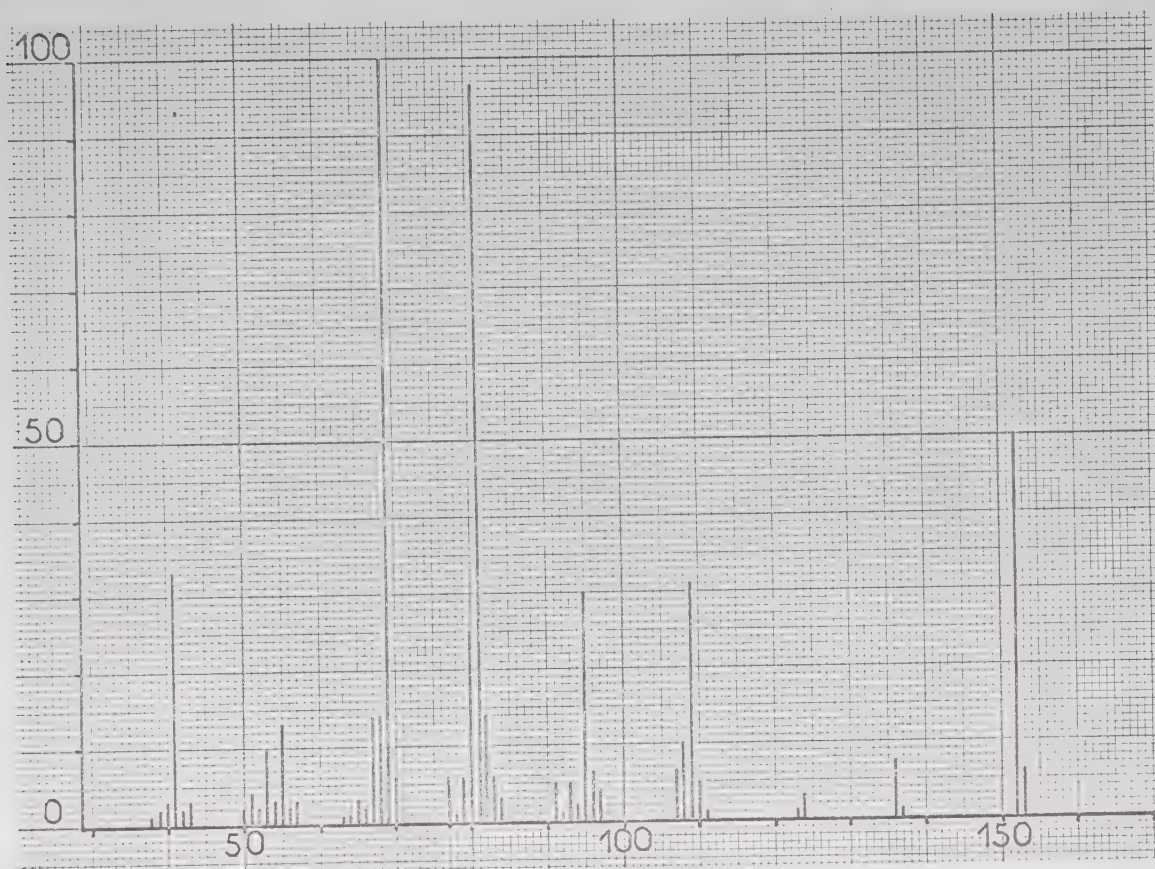


Figure 29. Bornanone-3

A partir des données obtenues, par mesures de haute résolution, par deutériation de la position 2, et d'après les mécanismes déjà envisagés pour les bornanones-2, nous proposons le schéma de fragmentation ci-après (Schéma 30).

L'examen des spectres des bornanones -2 et -3 appelle certaines remarques. En particulier, les pics les plus importants sont situés aux mêmes valeurs de m/e. Les schémas de fragmentation proposés montrent que ceci n'a rien d'étonnant. En effet les principaux fragments correspondent à une élimination de CO, pour conduire à des ions ne contenant que du carbone et de l'hydrogène. Dans ce type d'ions la position de la charge positive n'est plus déter-

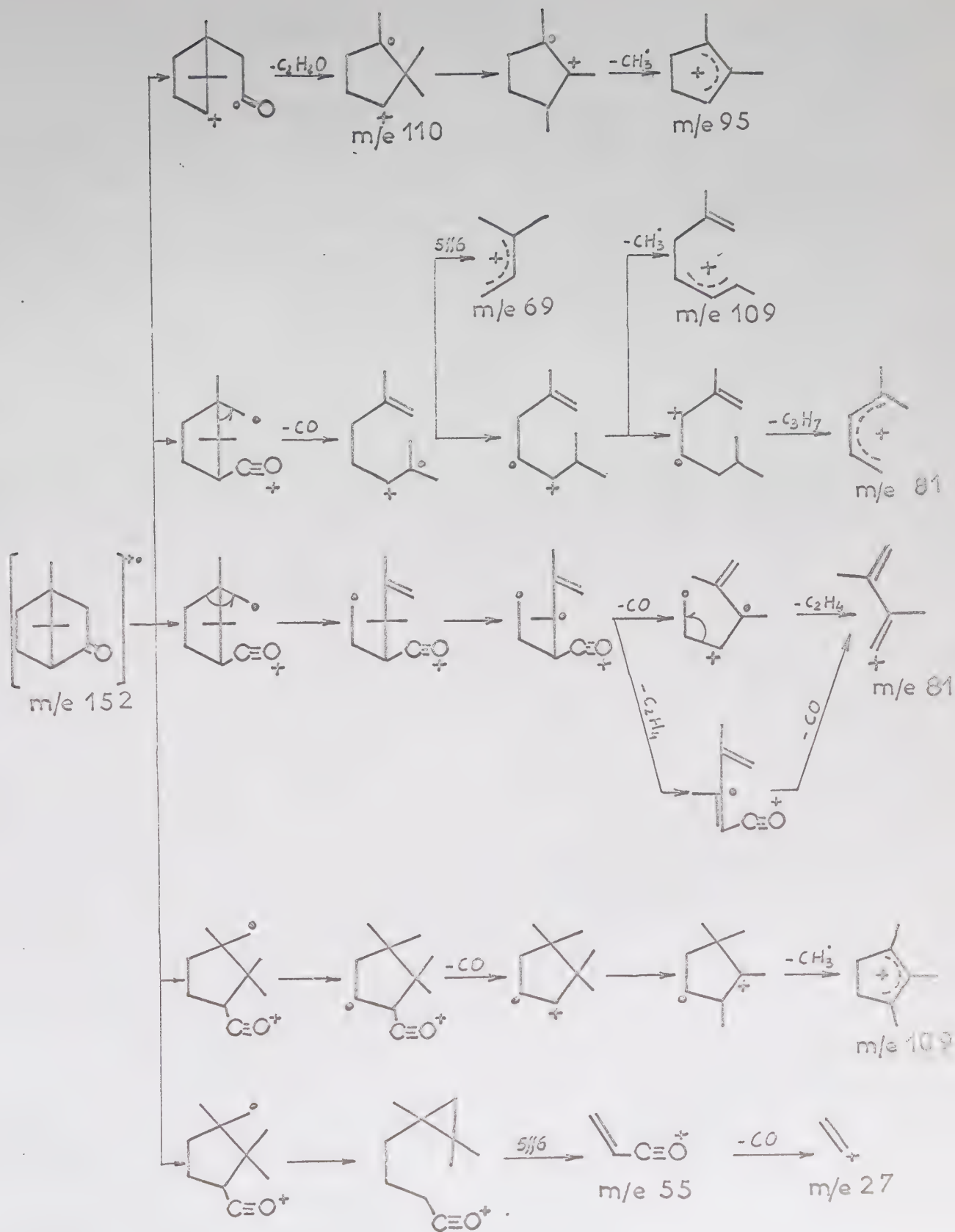


Schéma 30. Fragmentation de la bornanone-3

minante dans leurs évolutions ultérieures. C'est à dire que, quelle que soit la position du carbonium, la perte de fragments du type CH_3 , C_2H_4 , C_3H_7 se produit. D'autre part, nous noterons dans la bornanone-3 la forte diminution du pic à m/e 108, qui n'a plus qu'une abondance relative de 10% (45% dans la bornanone-2). Le schéma de fragmentation conduisant à cet ion correspondant à un réarrangement de MAC LAFFERTY, est donné ci-dessous.

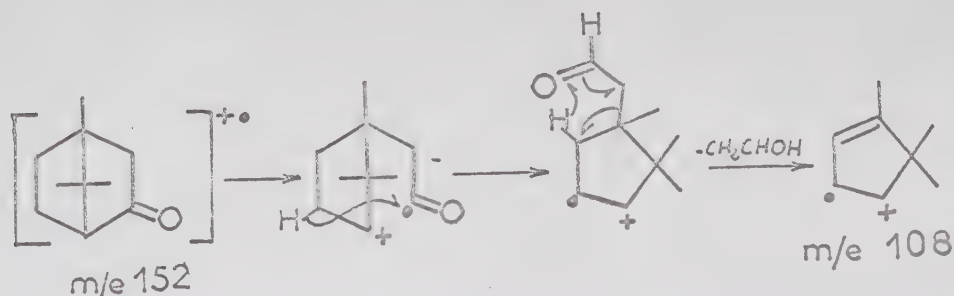


Schéma 3I

L'examen des modèles moléculaires, montre que la présence du méthyle-10 n'apporte aucune gêne stérique dans le déroulement du réarrangement. Il semble plutôt que le carbonium secondaire dont la stabilité est plus faible que celle du carbonium tertiaire, obtenu pour les bornanones-2, conduise à un pourcentage moins important de réarrangement.

Un dernier point a attiré notre attention. Lors des mesures de haute résolution, nous avons constaté que selon la position du carbonyle, les ions à m/e 55 et 69 étaient des doublets ou des singulets. En effet, pour chacune des valeurs ci-dessus, deux types d'ions peuvent être proposés: un ion ne contenant que du carbone et de l'hydrogène, et un ion contenant du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène. Nous avons étudié ces deux fragments dans plusieurs cétones de la série du bornane. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 32.

Nous notons dans le tableau 32 que la position du carbonyle en 2 ou 3, peut être déterminée par une analyse des fragments à m/e 55 et m/e 69.

	m/e 55		m/e 69	
	C_4H_7	C_3H_3O	C_5H_9	C_4H_5O
Bornanone-2	100	0	35	65
Méthyl-3 bornanone-2	100	0	65	35
Bornane dione-2,3	50	50	20	80
Bornanone-3	70	30	100	0
Hydroxy-2 bornanone-3	55	45	100	0

Tableau 32

Les valeurs indiquées dans ce tableau représentent le pourcentage de chacun des ions dans le pic de masse correspondant.

B/ HYDROXIMINO -2 ET -3 BORNANES

Parmi les oximes de la série du bornane, seule l'hydroximino-2 bornane (ou oxime du camphre) a été étudiée (86).

Comme l'a montré DJERASSI (88 page 375,89), pour des oximes aromatiques ou alicycliques, les spectres de masse enregistrés dépendent de nombreux facteurs. En particulier, du mode et de la température d'introduction de l'échantillon, et de la géométrie de l'appareil. Les quatre spectres suivants de l'hydroximino-2 bornane illustrent ceci.

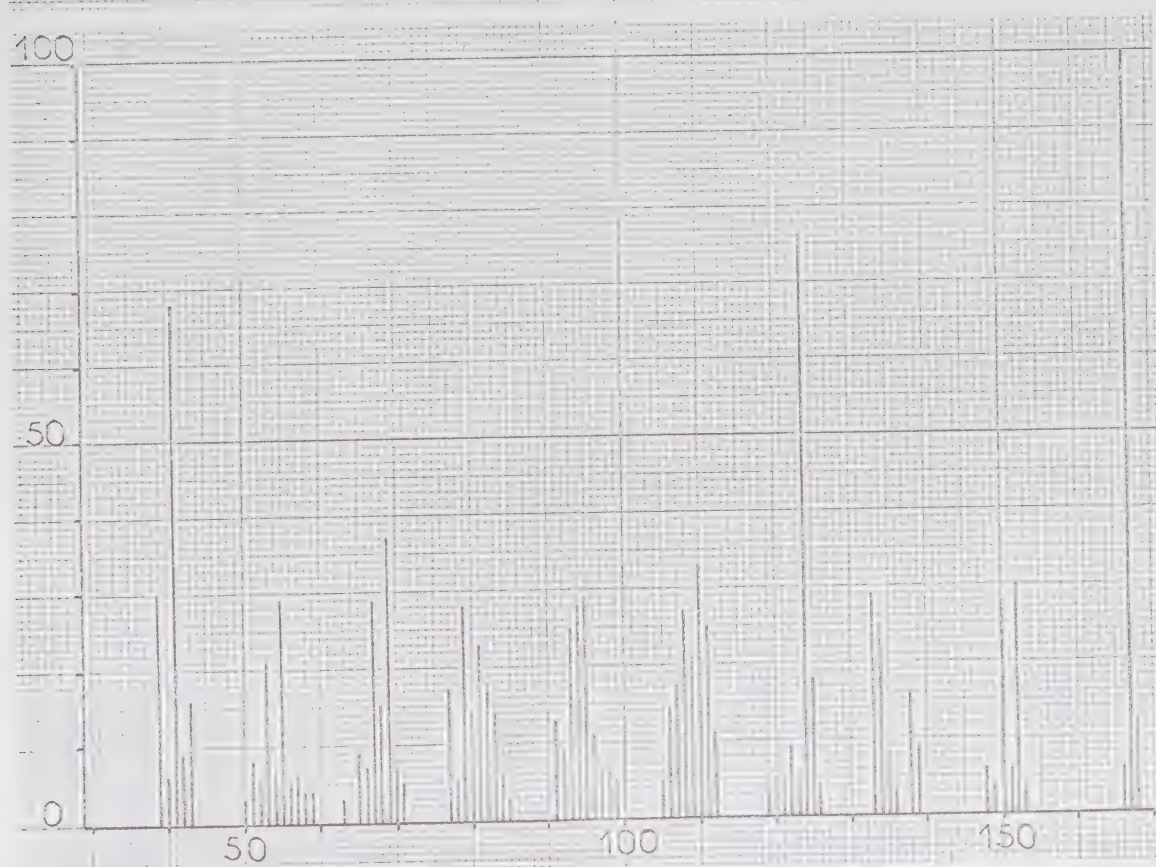
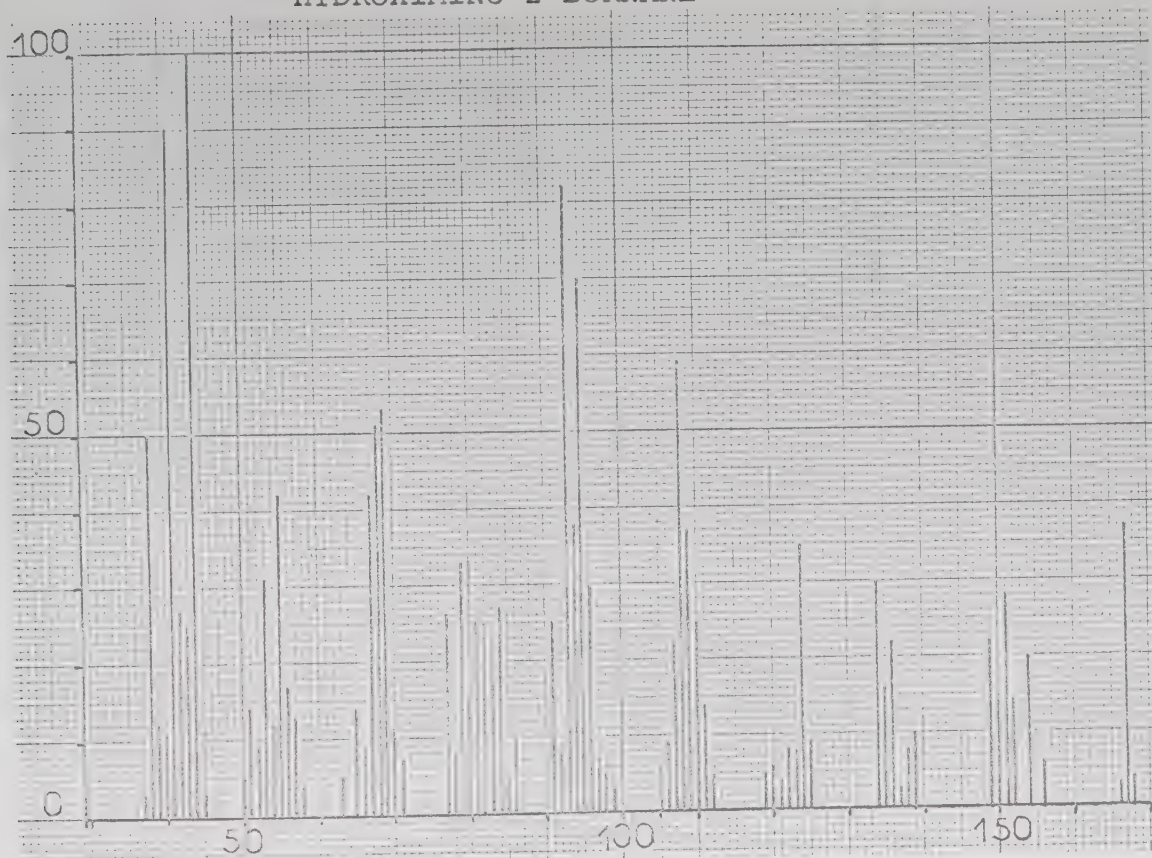


Figure 33a:Appareil C.E.C., introduction directe à 100°

Figure 33b:Appareil M.S.9., introduction directe à 200°

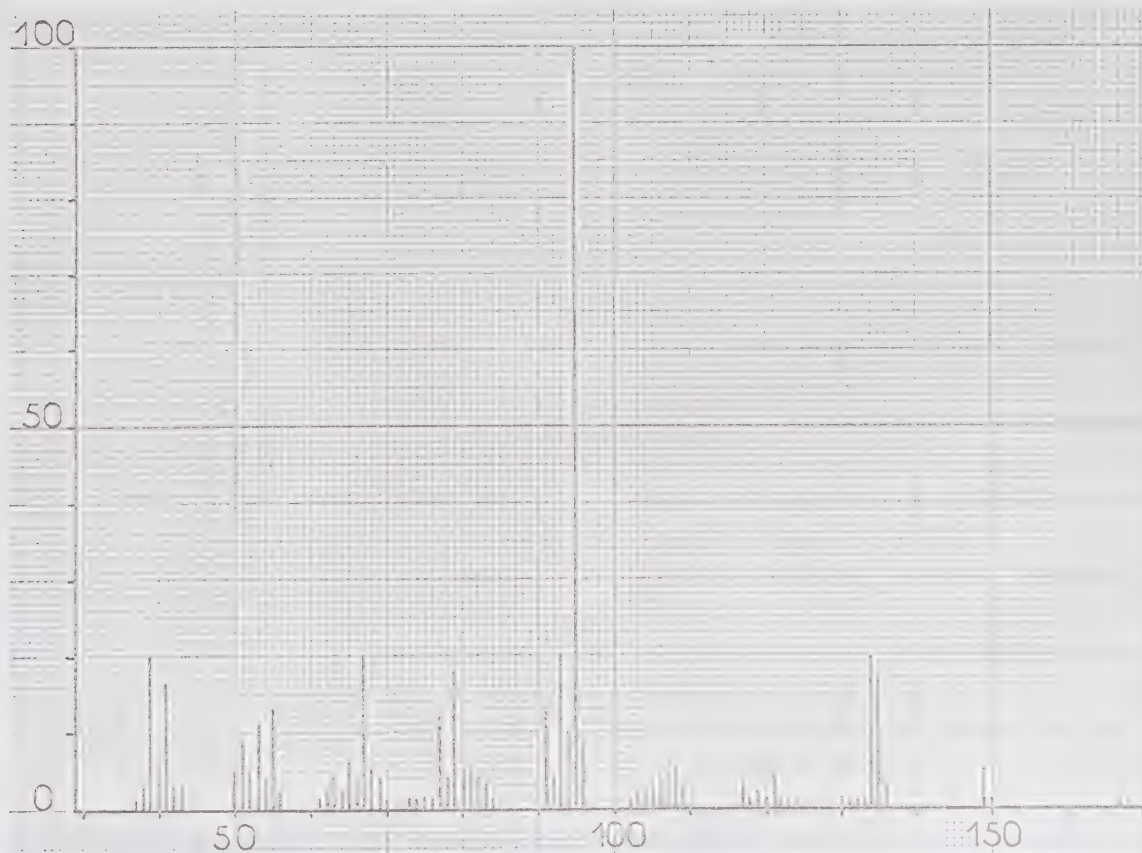
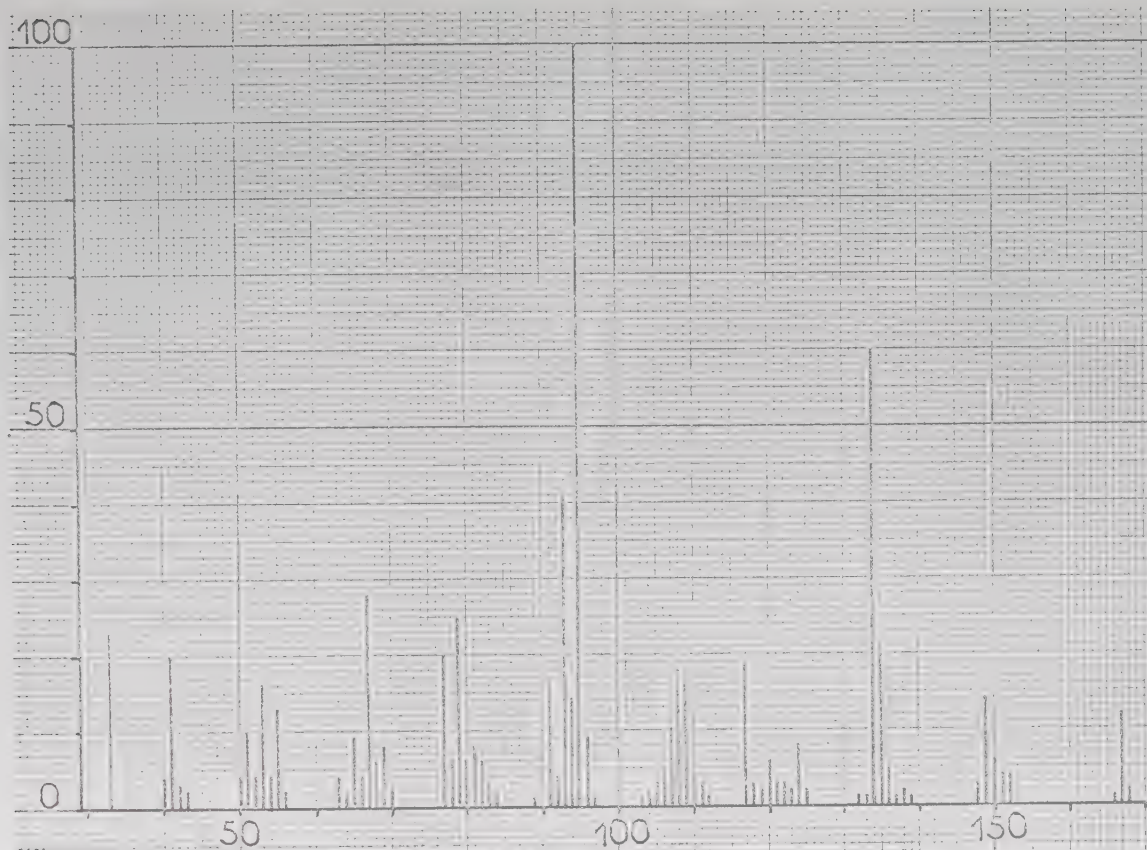


Figure 33c: Appareil C.E.C., introduction directe à 100° (spectre enregistré une heure après le début de l'introduction)

Figure 33d: Appareil C.E.C., introduction indirecte à 250°

Les spectres reproduits sur les pages précédentes, peuvent être interprétés d'après le schéma proposé par CASSAN, CAMBON et AZZARO (86). Toutefois nous avons complété ces mécanismes par l'interprétation du pic m/e 124, qui n'a été donnée que partiellement par les auteurs ci-dessus.

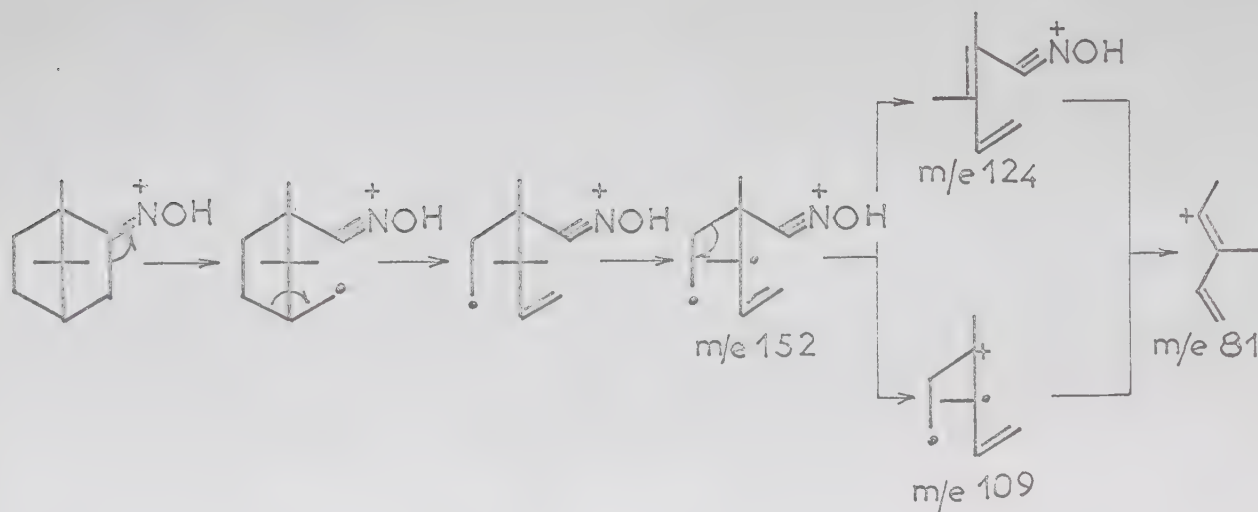


Schéma 34 (*)

Comme pour la cétone correspondante, le spectre du méthyl-3 hydroximino-2 bornane peut être interprété à partir du schéma de l'hydroximino-2 bornane.

En ce qui concerne le pic M-33 (m/e 134) nous pensons comme CASSAN (86) que ce pic résulte d'une perte successive de CH_3 et H_2O , sans vouloir préjuger de l'ordre dans lequel ont lieu les pertes de ces deux groupements.

Pour l'hydroximino-3 bornane (ou oxime de l'épicamphre), dont le spectre n'était pas connu, un phénomène identique à celui intervenant pour son isomère en position 2 se produit. Les spectres enregistrés varient en fonction des conditions et de l'appareil. (figure 36a,b,c).

(*) Nous ne reproduisons pas ici les mécanismes conduisant aux pics m/e 81, 83, 95, 108, 109 qui sont identiques à ceux proposés pour les bornanones-2 dans le schéma 28 page 50.

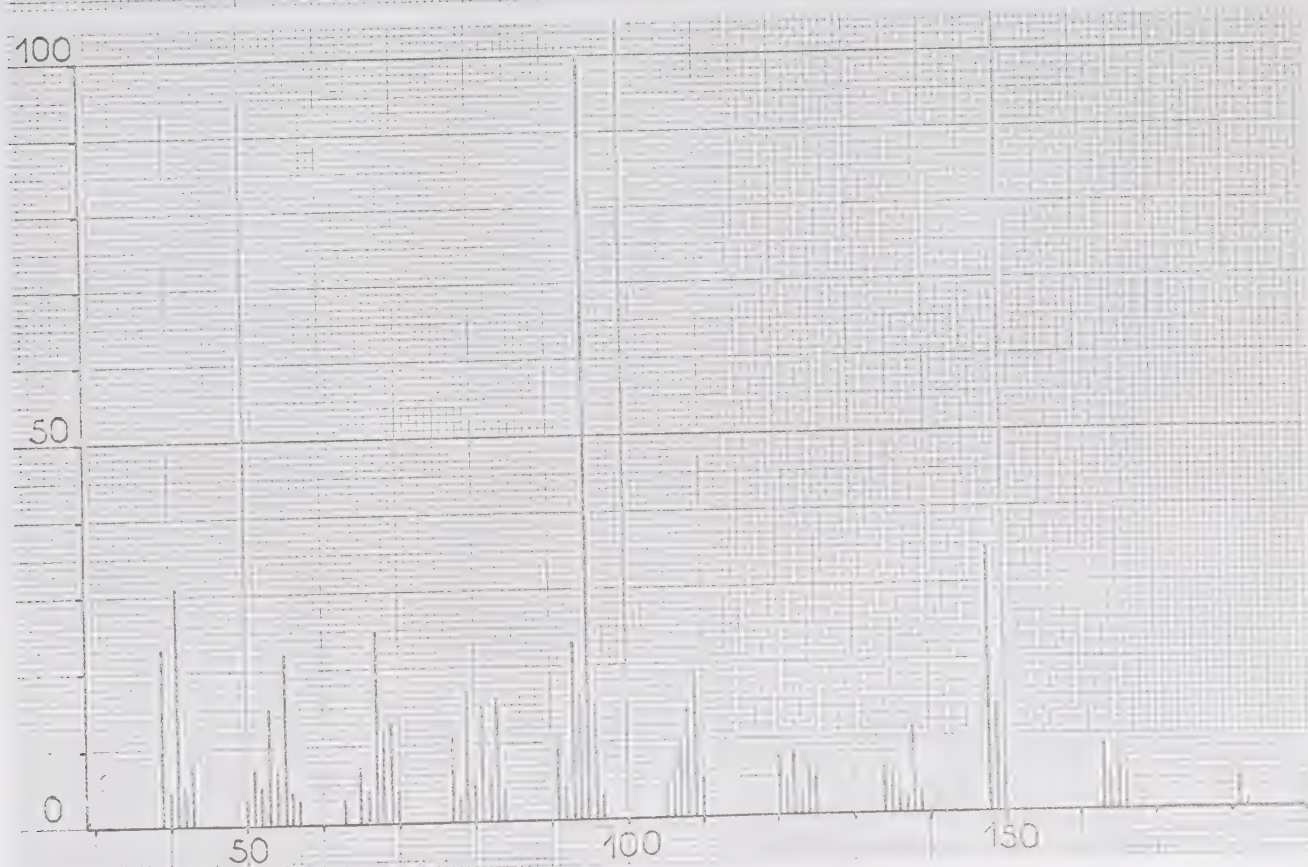
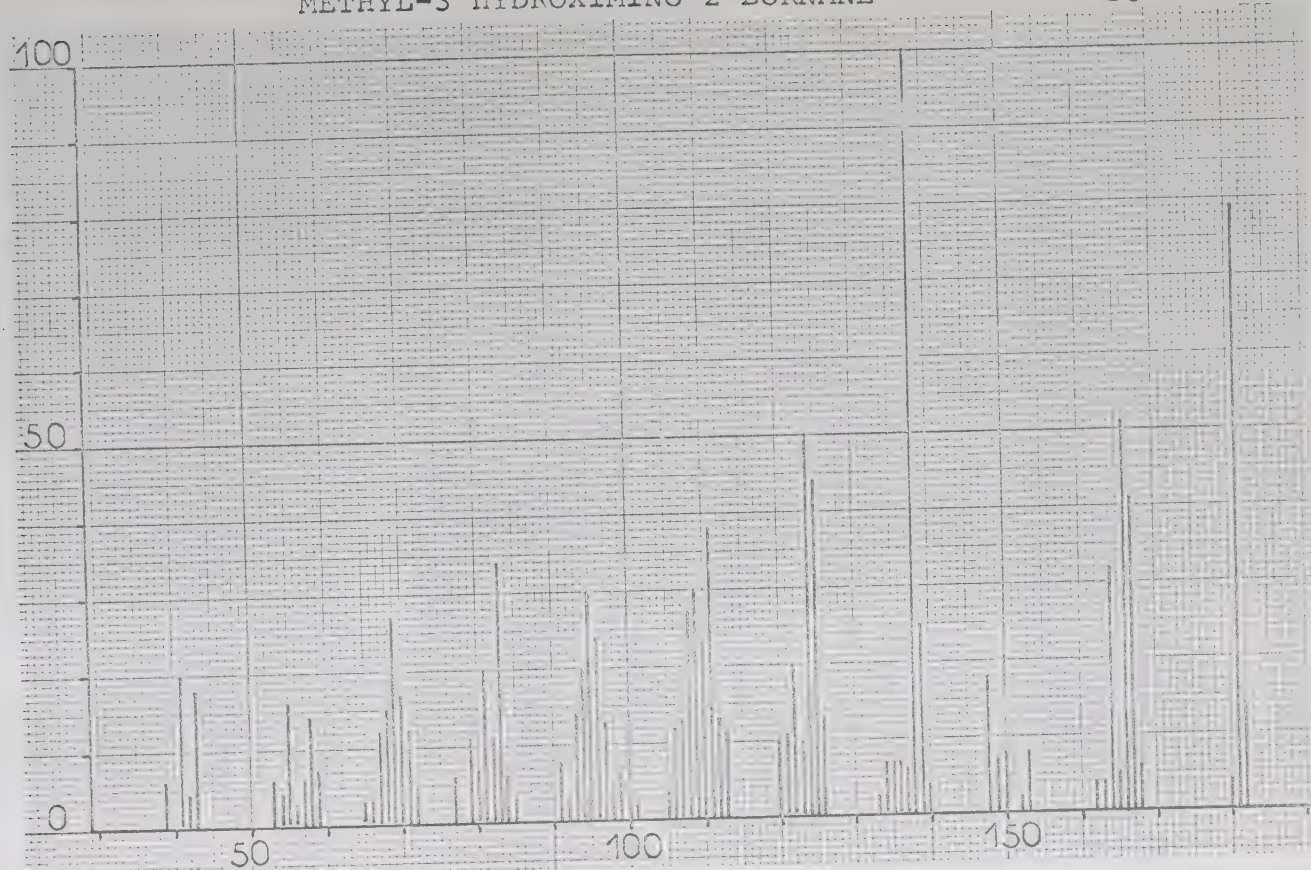


Figure 35a: Appareil C.E.C., introduction directe à 100°
Figure 35b: Appareil C.E.C., introduction indirecte à 250°

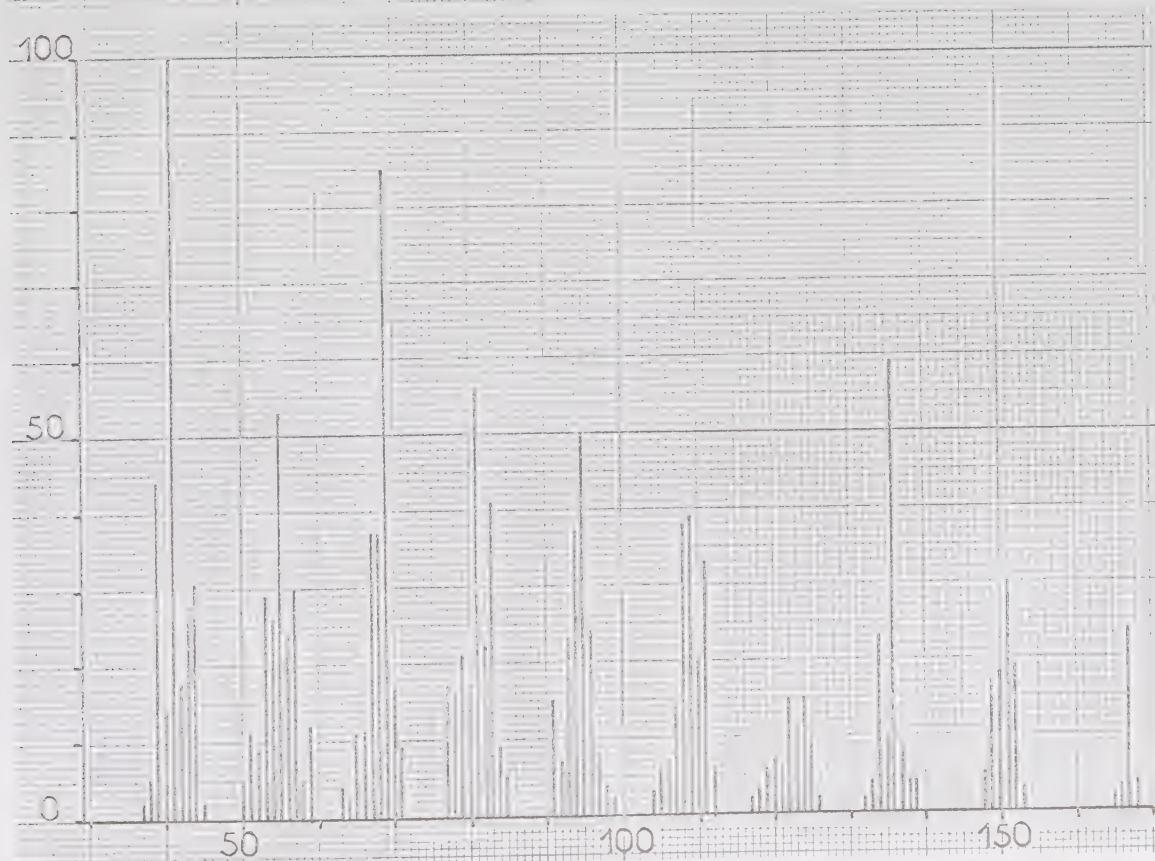
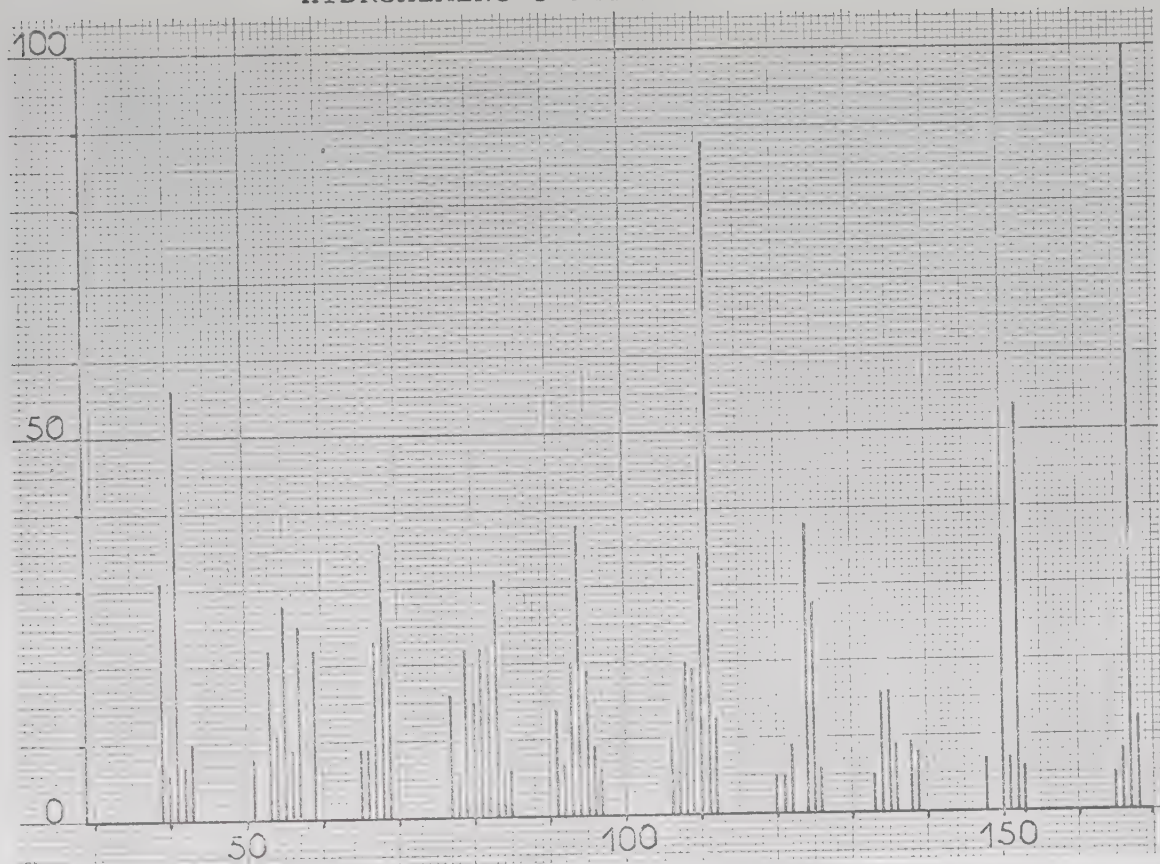


Figure 36a: Appareil C.E.C., introduction directe à 100° ou 200°
Figure 36b: Appareil M.S.9., introduction directe à 200°

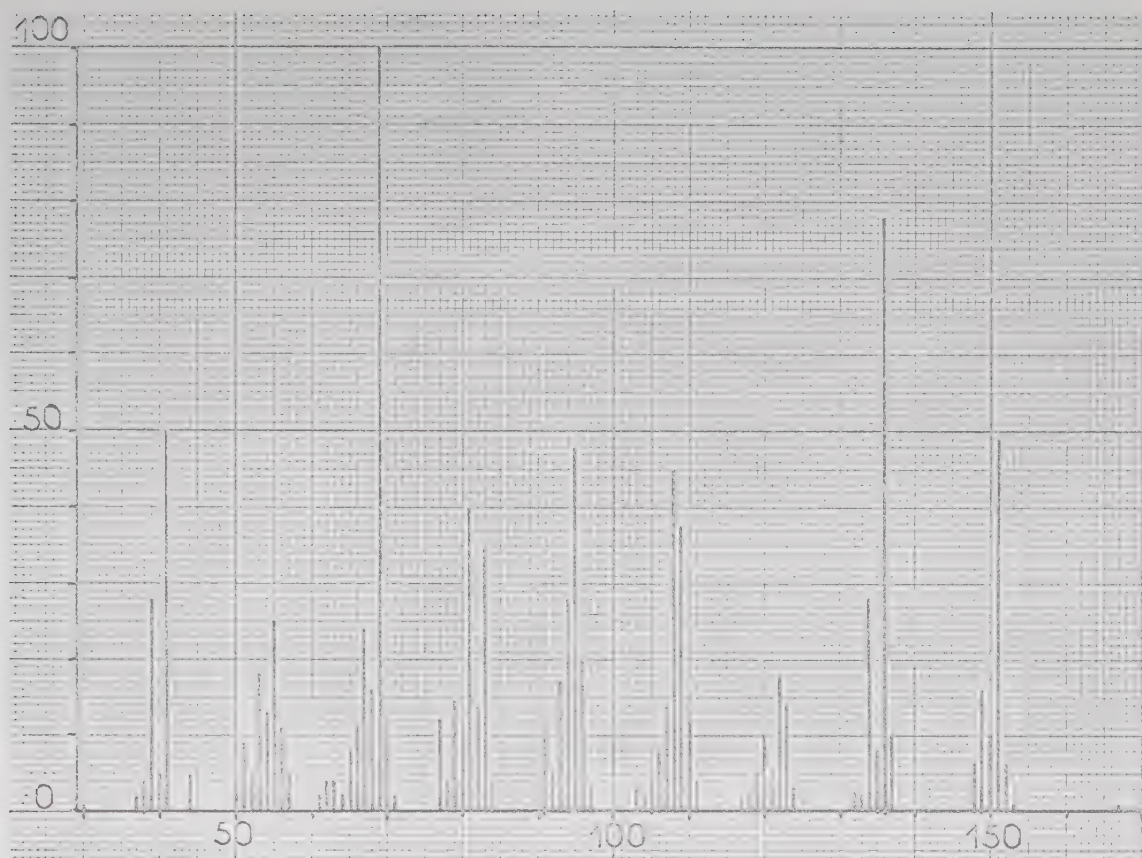


Figure 36c. Hydroximino-3 bornane. Appareil C.E.C. introduction indirecte à 250°.

Le schéma de fragmentation que nous proposons (schéma 37), permet d'interpréter l'ensemble des spectres précédents (figure 36a,b,c). Les attributions ont été effectuées d'une part, d'après les mesures de haute résolution et d'autre part, par comparaison du spectre de l'hydroximino-3 bornane (D_2 -2,2) avec celui du produit non deutérié.

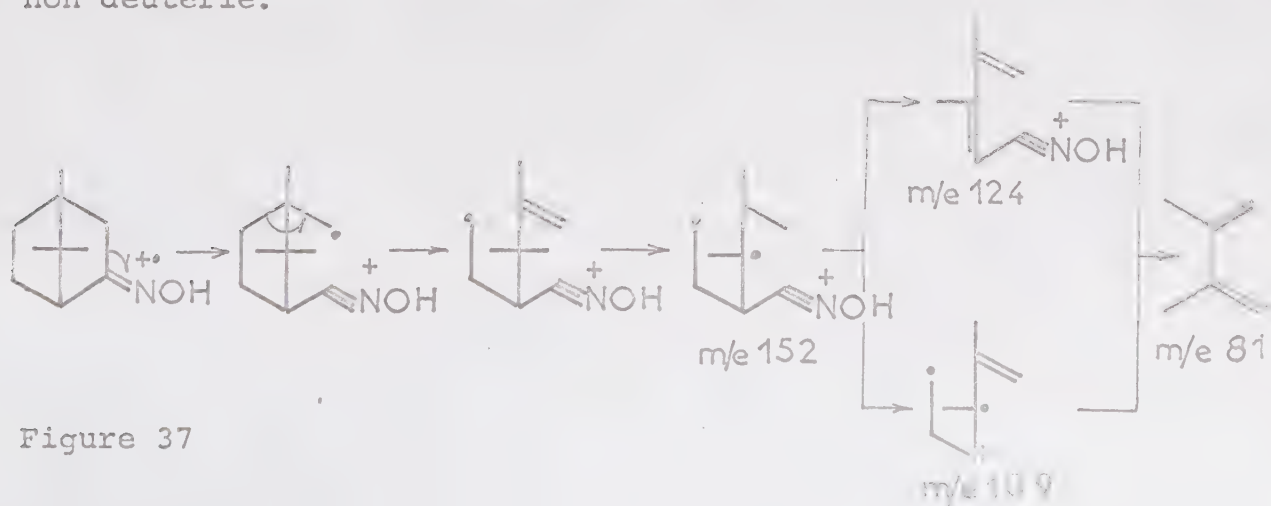


Figure 37

A ce schéma classique, puisque semblable à celui de l'hydroximino-2 bornane, nous ajouterons l'interprétation des pics m/e III et m/e IIO de formules C_6H_9ON et C_6H_8ON .

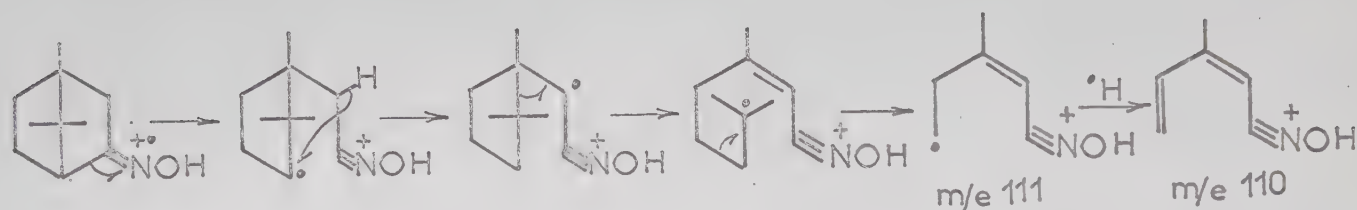


Figure 38

Bien que ce mécanisme soit particulier à l'hydroximino-3 bornane, puisque nous ne le retrouvons ni dans la cétone correspondante, ni dans l'oxime isomère, nous verrons ultérieurement que ce type de fragments est commun à de nombreux bornanes monosubstitués.

Toutes les oximes étudiées présentent un pic à M-I6. Des mesures de haute résolution montrent que ce pic correspond à la perte d'un atome d'oxygène. Ce type d'élimination est commun à toutes les oximes (88 pages 373 et 374, 89,86,I0I).

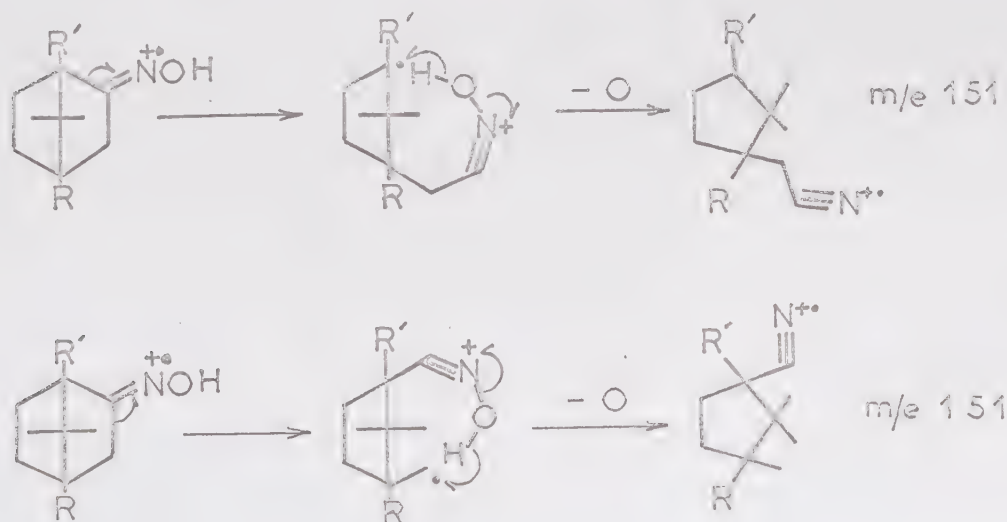


Figure 39

Nous noterons la présence des pics m/e 39 (C₃H₃) et m/e 41 (C₂H₃N et C₃H₅) que l'on trouve aussi dans les oximes de la cyclohexanone et de la cyclopentanone (89). L'origine de ces pics, n'est actuellement pas établie.

C/ AMINOBORNANES ET BORNANOLS -2 ET -3.

La présence d'un hétéroatome dans une molécule organique induit la fragmentation de celle-ci sous l'impact électronique, en conduisant à des ions généralement bien stabilisés, contenant l'hétéroatome. L'azote, grâce à son doublet électronique libre, est doué d'un fort pouvoir stabilisant (IO5-IO7), l'emportant sur celui du soufre et de l'oxygène (90). La charge positive est stabilisée le plus souvent par la formation d'un ion immonium. Lorsque l'azote est substitué par des méthyles, l'effet inductif de ces derniers accroît son pouvoir stabilisant.(9I).

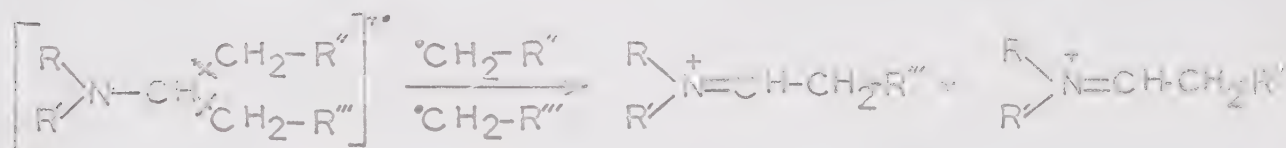


Figure 40

La rupture a lieu en position allylique par rapport à l'hétéroatome. Elle peut être envisagée de chacun des deux côtés de l'hétéroatome (36,IO4)(fig.40), et elle peut être suivie ou non, d'autres ruptures ou de transferts d'un ou plusieurs protons. Toutefois l'hétéroatome peut être éliminé sous forme de fragments neutres (OH₂, NH₃, CH₂=CH-NR₂), dans ce cas la charge positive est portée par le squelette carboné, ce qui conduit à des ions ne contenant que du carbone et de l'hydrogène.

Nous diviserons cette étude en deux grandes parties. D'une part l'étude de fragmentations conduisant à des carbures, et d'autre part les fragmentations conduisant à des ions contenant l'hétéroatome.

a/ Fragmentations conduisant à des ions carbures.

Tous ces ions sont obtenus à partir d'une rupture allylique du côté du carbone le plus substitué.

- Pic à m/e 41

Ce fragment est présent dans tous les bicyclo(2,2,1) heptanes. Il peut avoir de nombreuses origines. La présence d'un gem diméthyle augmente considérablement l'abondance relative de cet ion $C_3H_5^{7+}$ (76). Nous noterons que l'abondance de ce fragment est plus grande pour les produits substitués en position 3, que pour leurs isomères en position 2 (tableau 44).

- Pics à m/e 110, 95.

Le pic 95 est caractéristique des norbornanes substitués par deux ou trois méthyles (76). Dans le cas du bornane nous avons trois méthyles dont deux sur le pont. Comme l'ont montré DJERRASSI (74) et DIMMEL (75), le pic 95 provient de l'ion m/e 110 par perte d'un méthyle. Deux hypothèses ont été formulées concernant le mécanisme de fragmentation conduisant au pic m/e 110. DJERRASSI a proposé le schéma suivant:

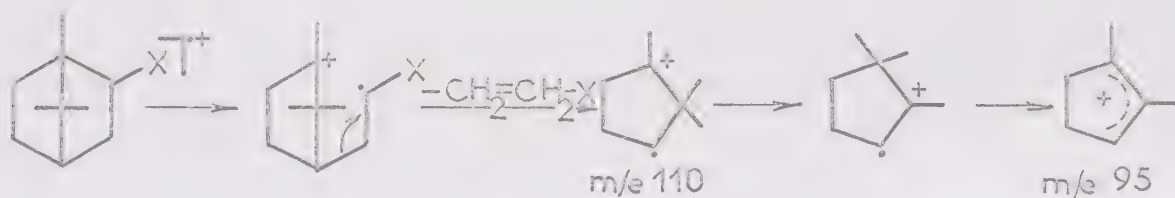


Schéma 4I

DIMMEL (75) quant à lui a proposé un mécanisme dans lequel l'étape initiale est une rupture hétérolytique, elle est suivie immédiatement de la migration d'un méthyle du pont (schéma 42).

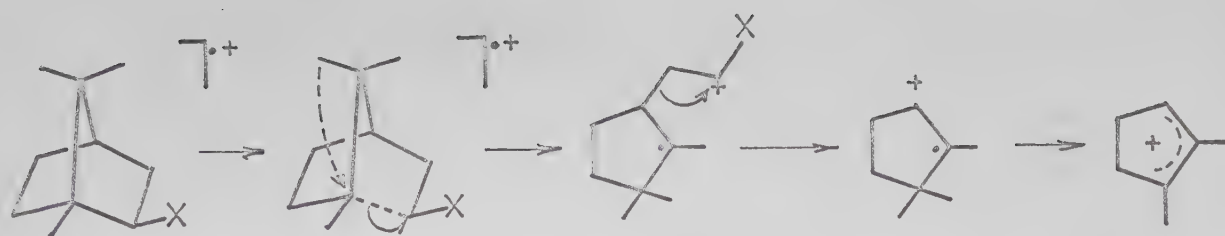


Schéma 42

Les arguments de DIMMEL en faveur d'un tel mécanisme nous paraissant insuffisants, nous adopterons dans le schéma envisagé pour les produits substitués en 3, le modèle de DJERASSI.

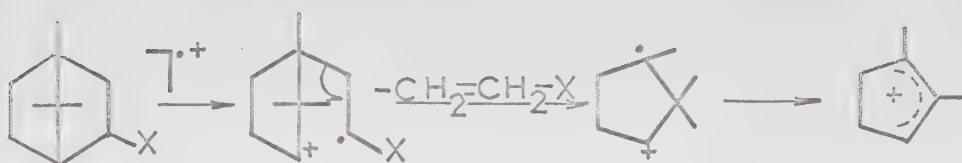


Schéma 43

Le fragment m/e 95 est particulièrement important, puisqu'il constitue le pic de base de nombreux dérivés de la série du bornane.

Nous noterons dans le tableau 44 que le pic m/e 95 perd de son importance en même temps que le nombre de méthyles sur l'azote croît. Pour les produits substitués en position 3, il semble que la charge positive soit particulièrement bien stabilisée sur l'azote, ce qui oriente la fragmentation vers des ions contenant l'hétéroatome.

- Pics à m/e 93, 109, 121, 136.

Ces ions proviennent tous de m/e 136 qui correspond à la perte du fragment neutre XH (OH_2, NH_3). En spectrographie de masse on admet généralement que l'élimination de XH se fait en 1-3 ou

X \ m/e	POSITION -2			POSITION -3		
	41	110	95	41	110	95
OH	16	25	100	56	13	100
NH ₂	33	11	100	45	16	74
NHMe	16	5	98	25	(64)**	45
N(Me) ₂	20	(1)*	96	17	13	37

* Evaluée dans le spectre du produit (D₃-2,3,3) mis à notre disposition par le Professeur C.DJERASSI.

** Dans ce cas le pic 110 représente aussi un ion de formule C₇H₁₂N

Tableau 44

ou I-4 (88 page 110,92,93), les éliminations en I-2 étant plutôt de type thermique (94). Le spectre du bornanol-2 (D₂-3,3) montre que pour des températures de la source très différentes (80° à 160°) (*), on élimine en quantité égale H₂O (m/e 18) et HOD (m/e 19). Ce résultat prouve que pour les bornanes, il intervient un pourcentage important d'élimination I-2.

L'étude des modèles moléculaires montre qu'une élimination de type I-3 peut se produire respectivement avec les protons H-6 ou H-5 selon que le substituant est en position 2 ou 3. Cette élimination conduit: dans le premier cas à un ion non classique qui après réarrangement donne un carbure de type camphène (m/e 136). Pour un substituant en position 3, l'ion formé ne subit pas de réarrangement et on doit obtenir un carbure du type tricyclène (m/e 136). (schéma 45).

(*) Nous avons effectué le spectre à plusieurs températures pour voir si l'élimination de HOD provenait d'une pyrolyse dans la source. Pour des températures de la source, comprises entre 80° et 160°, le pourcentage OH₂/HOD reste à peu près constant et voisin de 50%.

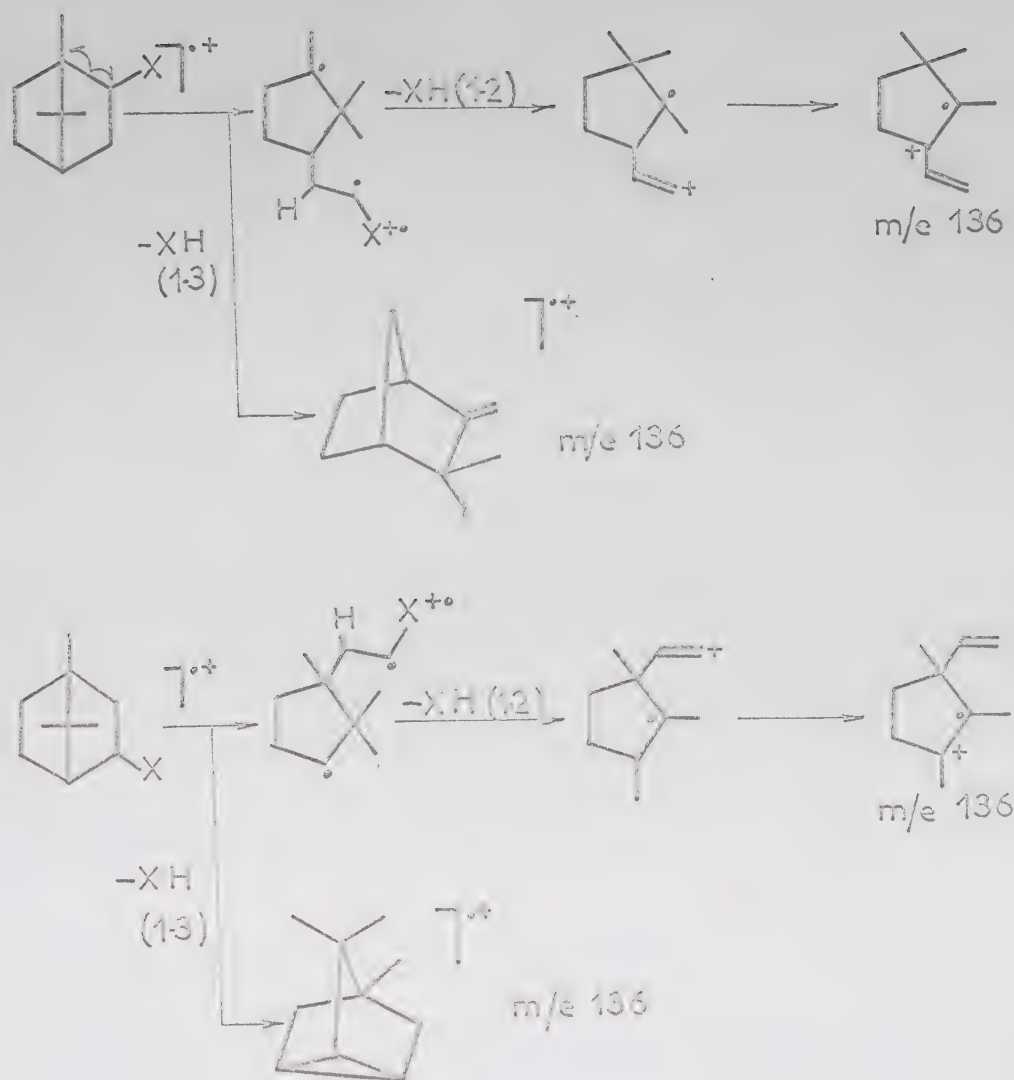


Schéma 45

Les pics I2I et I09 sont obtenus à partir de I36 respectivement par perte de CH_3 ou de C_2H_5 .

D'après DIMMEL l'ion 93 provient principalement de l'ion I36. Toutefois il est possible qu'une partie de cet ion provienne d'une autre source non encore déterminée (75).

Comme le montre le tableau 46, l'importance de ces ions décroît rapidement lorsque le pouvoir stabilisant de l'hétéroatome augmente. En effet alors que ces ions sont importants dans les alcools, ils sont pratiquement nuls dans les amines diméthylées.

X \ m/e	X en 2				X en 3			
	93	109	121	136	93	109	121	136
OH	15	4	13	21	45	27	43	62
NH ₂	23	10	20	8	17	7	23	10
NHMe	7	5	7	5	10	4	6	4
N(Me) ₂	5	3	3	1	7	3	0	3

Tableau 46

- Pics à m/e 55,67,68,69,81,82,96.

Ces pics dont l'origine n'est pas exactement déterminée, proviennent probablement du réarrangement de l'ion carboné obtenu après élimination de XH. En effet, ces ions se retrouvent dans le spectre de tous les monoterpènes (85), en particulier dans celui du bornane (C₁₀H₁₈) (77). (tableau 47).

m/e	138	123	96	95	82	81	69	68	67	55	41
Abondance relative	24	28	18	100	21	31	15	18	27	27	32

Tableau 47

b/ Fragmentations conduisant à des ions contenant l'hétéroatome.

Ce type de fragment est important car dans les composés azotés dans lesquels la charge positive est fortement stabilisée, il conduisent le plus souvent au pic de base. Dans l'étude qui suit, nous envisagerons les deux ruptures allyliques possibles (de chaque côté du carbone portant l'hétéroatome), suivies de la migration d'un ou plusieurs protons.

- Rupture allylique du côté du carbone le plus substitué, sans migration de proton.

Nous étudierons d'abord les ions provenant d'une rupture initiale du côté du carbone le plus substitué, c'est à dire entre C-1 et C-2 ou C-3 et C-4, respectivement pour les produits portant le substituant en position 2 ou 3. (Voir remarques sur la nomenclature pages 5 et 6).

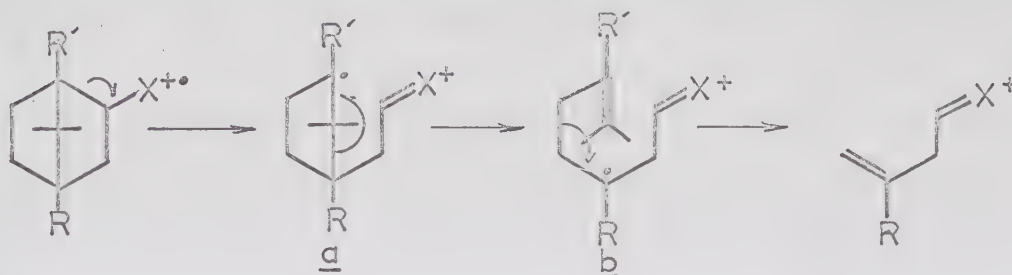


Schéma 48

		X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)			
X \ m/e		71	70	84	98	85	84	98	112
OH		8				36			
NH ₂			26				100		
NHMe				24				100	
N(Me) ₂					25				100

Tableau 49

Nous notons dans le tableau ci-dessus que ce type de fragmentation conduit au pic de base lorsque le substituant est en position 3, alors qu'en position 2, le même mécanisme donne des ions dont l'abondance relative est de l'ordre de 25%. Ceci peut se justifier par le fait suivant: lorsque R'=H, R=Me, (produit substi-

tué en 3) le passage de a à b se fait avec accroissement de stabilité (a secondaire, b tertiaire), alors que pour le produit substitué en 2 ($R'=Me, R=H$), le passage de a à b est défavorisé, car il y a évolution vers un intermédiaire moins stable (b secondaire).

Pour le N-diméthylamino-2 bornane ($D_3-2,3,3$) le pic m/e 98 se déplace à m/e 101. Ce résultat montre que l'ion 101 contient les trois deutériums en position 2 et 3, confirmant ainsi le mécanisme proposé dans le schéma 48.

Ces ions peuvent aussi être produits à partir d'une α rupture du côté du carbone le moins substitué. Nous discuterons cette interprétation ultérieurement (cf. page 76).

Le deuxième type de fragmentation, sans réarrangement de proton, correspond successivement à une rupture allylique suivie d'une β rupture. Ce type de fragmentation est bien connu. En effet il permet d'obtenir les mêmes ions en série bornane et en série cyclohexane.

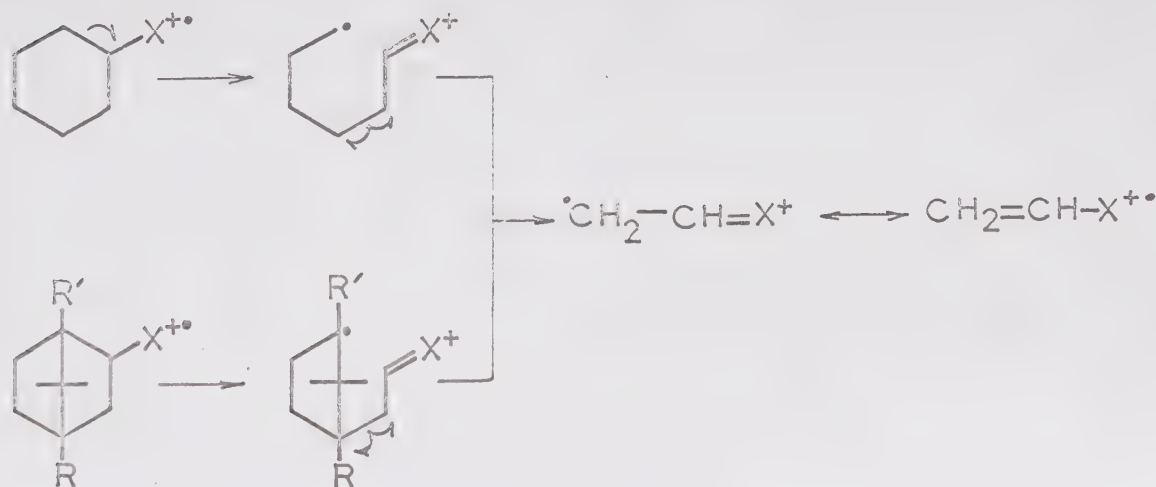


Schéma 50

Quelle que soit la position du substituant, les ions obtenus ont même m/e (tableau 51). Nous noterons que dans le cas des alcools ces ions sont peu abondants.

Pour le N-diméthylamino-2 bornane ($D_3-2,3,3$) le frag-

	X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)				Cyclohexane		
X \ m/e	44	43	57	71	44	43	57	71	44	43	71
OH	I				4				23		
NH ₂		47				23				25	
NHMe			33				23				
N(Me) ₂				I6				I6			I8

Tableau 5I

ment m/e 71 se déplace à m/e 74. Les trois protons vinyliques contenus dans cet ion, ne proviennent donc que des positions 2 et 3.

- Rupture allylique du côté du carbone le plus substitué, avec migrations de protons.

Dans la série du bicyclo(2,2,1) heptane, un grand nombre de fragmentations sont suivies de réarrangements de protons. En effet le système bicyclique est favorable, après la rupture initiale, à des migrations de protons, passant par des systèmes concertés à quatre ou cinq centres (85 pages 333 à 340).

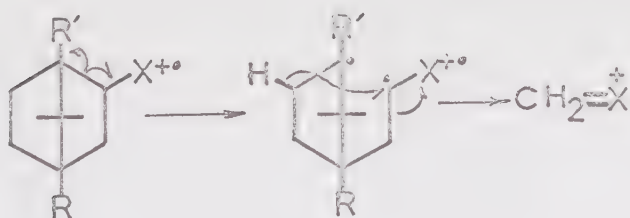


Schéma 52

	X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)			
X \ m/e	31	30	44	58	31	30	44	58
OH	8				3			
NH ₂		10				20		
NHMe			42				30	
N(Me) ₂				48				36

Tableau 53

WEINBERG et DJERASSI (74) pensent que dans cette fragmentation le proton porté par le carbone-6 (ou -5 si le substituant est en position 3) est celui qui migre(*).

Le deuxième type de fragmentation avec réarrangements de protons conduit à des ions très stables, car ils présentent deux doubles liaisons conjuguées. En série cyclohexanique, ces ions conduisent le plus souvent au pic de base, en particulier pour X=OH, OR, SH, SR, NR₂, =O, O-CH₂-CH₂-O, S-CH₂-CH₂-S (94 page 100).

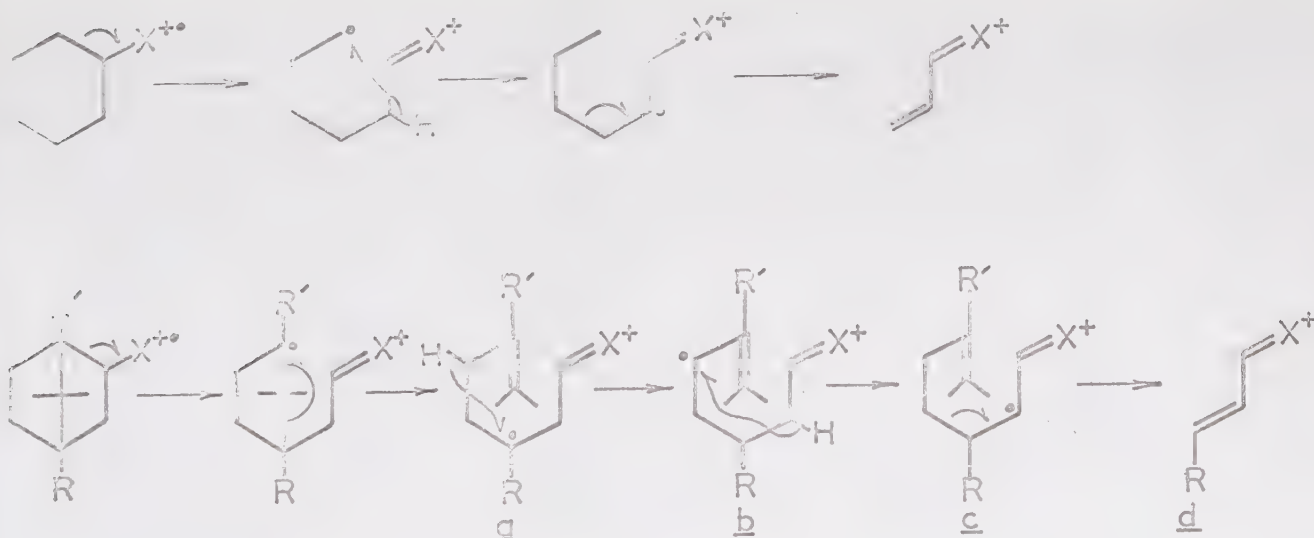


Schéma 54

(*) Ce résultat n'a pas été démontré par marquage isotopique.

	X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)			
m/e \ X	57	56	70	84	71	70	84	98
OH	3				17			
NH ₂		14				48		
NHMe			17				21	
N(Me) ₂				17				28

Tableau 55

En série bicyclique le tableau ci-dessus montre que ces ions sont moins importants qu'en série cyclohexanique. Ceci peut s'expliquer par le fait suivant: bien que les protons en β aux doubles liaisons soient particulièrement mobiles, le passage de β à γ nécessite une double migration (108,109). Ce réarrangement est beaucoup moins favorisé qu'en série cyclohexanique où une seule migration passant par un système concerté à six éléments est nécessaire pour obtenir le fragment γ (schéma 54).

Nous noterons aussi que l'abondance relative de ces fragments est plus importante pour les produits substitués en position 3 (*). Ceci peut s'expliquer par la plus faible stabilité de l'ion non substitué vis à vis de celui substitué par un méthyle. En effet, dans ce dernier, il peut y avoir une hyperconjugaison avec le méthyle.

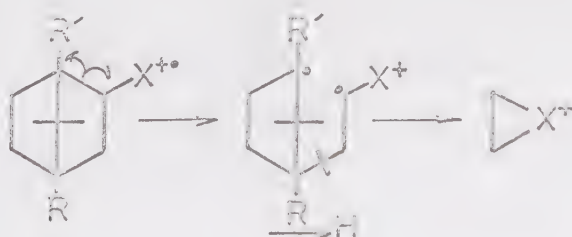


Schéma 56

(*) Nous discuterons ultérieurement (page 77) la possibilité d'obtenir ce fragment à partir d'un autre mécanisme.

X \ m/e	X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)			
	45	44	58	72	45	44	58	72
OH	0				0			
NH ₂		I3				IO		
NHMe			I5				IO	
N(Me) ₂				29				I2

Tableau 57

Ce type de fragment, (schéma 56, tableau 57) proposé par DUERASSI (74) est absent dans le cas des alcools. Ce résultat n'a rien d'étonnant si l'on tient compte du faible pouvoir stabilisant de l'oxygène. Nous noterons aussi que son abondance croît avec le pouvoir stabilisant, dans les dérivés azotés.

Dans le N-diméthylamino-2 bornane (D₃-2,3,3) le pic à m/e 72 est observé à m/e 75. Ce résultat montre que trois des quatre protons hétérocycliques proviennent des carbones 2 et 3. Le quatrième proton provient du squelette bornane.

Le dernier type de fragmentation (schéma 58, tableau 57), avec migrations de protons est particulièrement important, puisqu'il conduit à des ions qui représentent le pic de base pour les produits substitués en position 3, et jusqu'à 76% du pic de base pour les produits substitués en position 2.

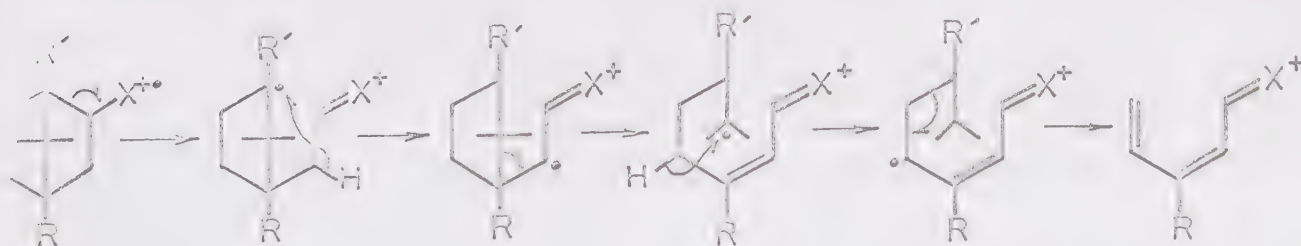


Schéma 58

		X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)			
X \ m/e		83	82	96	110	97	96	110	124
OH		5				20			
NH ₂			66				65		
NHMe				100				64	
N(Me) ₂					100				71

Tableau 59

Du schéma 58 nous retiendrons que les ions obtenus sont particulièrement stables, car ils présentent trois doubles liaisons conjuguées.

Bien que ce mécanisme nécessite la migration de deux protons (étapes a et c), nous remarquerons que ces protons sont toujours en β de doubles liaisons, donc très mobiles. Les migrations se font dans des conditions favorables puisqu'elles passent par des systèmes conjugués cycliques à 5 ou 6 éléments.

Dans le N-diméthylamino-2 bornane (D₃-2,3,3) le pic m/e 110 (C₅H₁₀N) se déplace à m/e 112 (C₅H₈ND₂). De plus un métastable à 66,9 indique que l'ion m/e 110 est formé en une seule étape (110²/181=66,9) (74).

- Rupture allylique du côté du carbone le moins substitué.

Un deuxième type de rupture allylique peut intervenir. Il s'agit d' α ruptures du côté du carbone le moins substitué. Comme nous allons le voir, elles ne conduisent jamais à des ions dont l'abondance relative est importante. Toutefois l'interprétation des spectres montre qu'un tel processus intervient fréquemment. Comme pour la rupture allylique du côté du carbone le plus substitué, après l'étape initiale de coupure, peuvent intervenir des migrations de protons.

- Rupture allylique du côté du carbone le moins substitué, sans migration de proton.

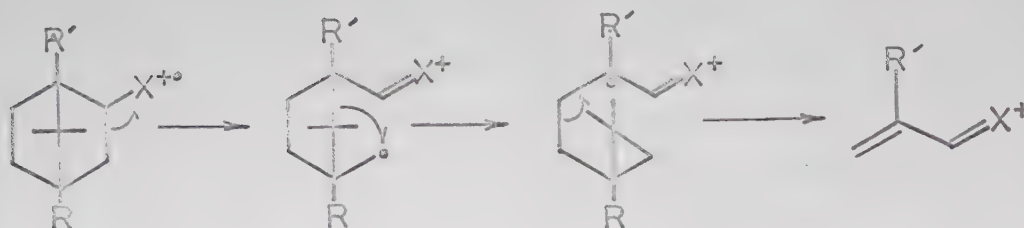


Schéma 60

		X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)			
X	m/e	71	70	84	98	57	56	70	84
OH		8				13			
NH ₂			26				24		
NHMe				24				14	
N(Me) ₂					25				11

Tableau 61

Les ions obtenus (schéma 60) sont très stables puisqu'ils présentent deux doubles liaisons conjuguées.

La deuxième rupture de la liaison C-C du pont est facilitée par la présence de la double liaison C=X. La formation d'un intermédiaire du type cyclobutane, a été envisagée par DIMMEL (75) pour expliquer la formation du pic m/e 65 de la bornanone-2 (troisième pic en abondance relative).

Nous notons dans le tableau 61 que pour les produits substitués en position 2, l'abondance relative est plus importante que pour les produits substitués en position 3. Deux faits peuvent justifier cette valeur plus élevée. D'une part la présence du méthyle stabilisant l'ion formé. D'autre part un autre mécanisme passant par une rupture allylique du côté du carbone le plus substitué.

tué (cf. page 68) conduit à des ions de même m/e. Compte tenu de l'importance de ce dernier type de rupture, dans le cas de substituants en 2, nous ne pensons pas que le mécanisme discuté dans ce paragraphe contribue à plus de la moitié de l'abondance relative des ions.

Ce deuxième type de fragmentation (schéma 62, Tableau 63) comporte ses deux premières étapes communes avec le précédent (schéma 60). Ici aussi les produits obtenus présentent une grande stabilité grâce aux doubles liaisons conjuguées.

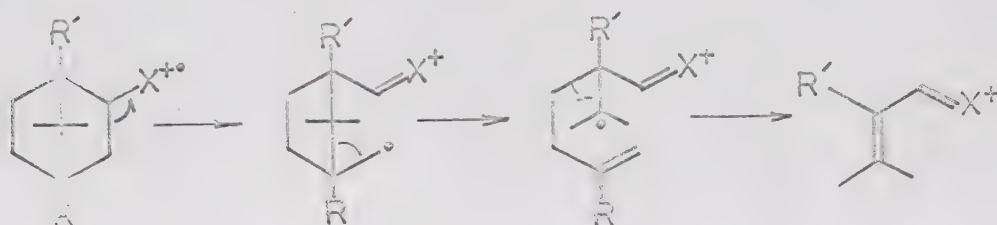


Schéma 62

		X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)			
X	m/e	99	98	112	126	85	84	98	112
OH		I				36			
NH ₂			8				100		
NHMe				12				100	
N(Me) ₂					3				100

Tableau 63

Pour les produits substitués en 3, le tableau 63 montre que cette fragmentation conduit aux pics de base. Ce résultat peut être expliqué par le fait qu'une rupture allylique du côté du carbone le plus substitué conduit aux mêmes ions. Nous pensons que la

contribution de la fragmentation passant par la rupture entre C-2 et C-3 est du même ordre que pour les produits substitués en position 2 c'est à dire de 5 à 10% de l'abondance relative.

Pour un substituant en position 3, le mécanisme (correspondant à une rupture C-3-C-4) donné pages 71 et 72, conduit à des ions de même m/e que celui proposé ci-dessous (schéma 64). Par contre pour un substituant en position 2, ces deux mécanismes conduisent à des ions de m/e différents. En première approximation, si nous considérons que l'abondance relative des ions formés d'après le schéma 64, ne dépend pas de la position du substituant, nous pourrions évaluer la contribution de la rupture entre C-3 et C-4 dans le pourcentage d'ions formés par rupture allylique entre C-1 et C-2 de composés substitués en 3.

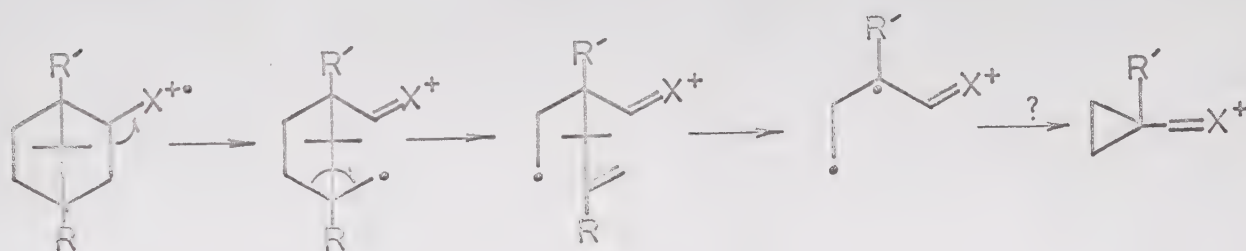


Schéma 64

		X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)			
X	m/e	85	84	98	112	71	70	84	98
		2	3	5	2	17	48	21	28
OH									
NH ₂									
NHMe									
N(Me) ₂									

Tableau 65

Dans le tableau 65 nous notons qu'en position 2, les abondances relatives sont inférieures à 5%. Nous pensons donc que pour les produits substitués en 3, ce type de rupture n'intervient pas pour une valeur plus élevée.

- Rupture allylique du côté du carbone le moins substitué avec transfert d'un proton.

Les deux derniers mécanismes de fragmentation considérés, sont caractéristiques de produits substitués en position 3. En effet, dans les deux cas nous envisagerons la migration du proton tertiaire H-4, qui situé en β d'une double liaison C=X, présente une grande mobilité.

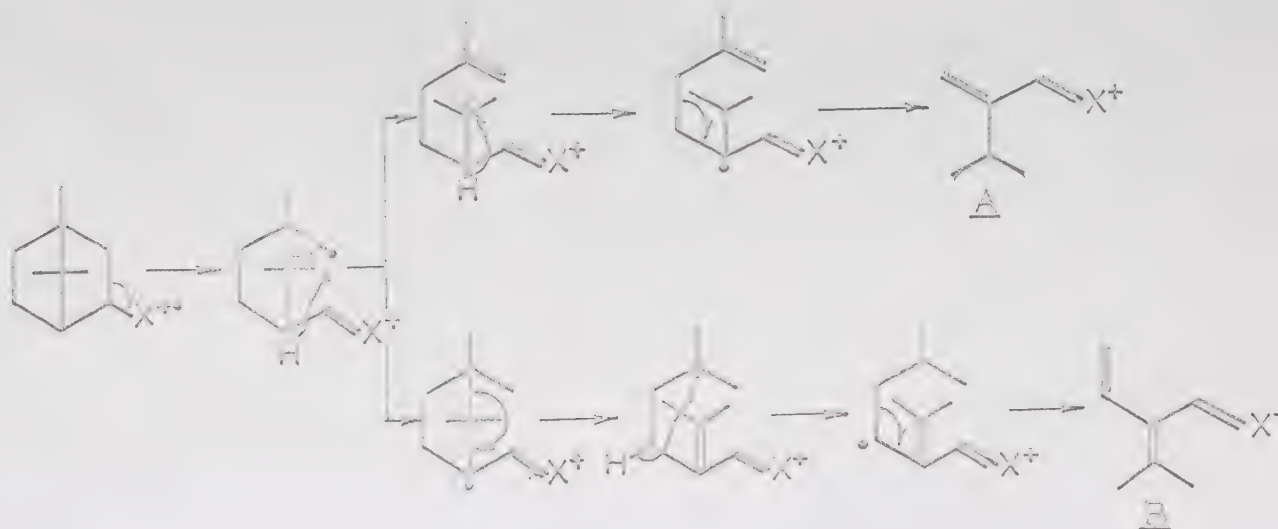


Schéma 66

		Fragment <u>A</u>				Fragment <u>B</u>			
X \ m/c		99	98	112	126	111	110	124	138
OH		22				58			
NH ₂			28				16		
NHMe				25				16	
N(Me) ₂					7				12

Tableau 67

Bien que ce type de fragmentation soit caractéristique de substituants en position 3, le tableau 67 montre qu'il serait difficile d'identifier la position de ce substituant, uniquement à partir de ces données. Seul le cas du bornanol-2 pourrait permettre l'identification par cette méthode.

c/ Perte d'un méthyle.

Comme le montre l'ensemble des spectres de masse de dérivés du bornane rapporté dans cette étude, la perte d'un méthyle du squelette se produit dans tous les cas.

Pour le bornanol-2, DIMMEL (75) grâce à des deutériations spécifiques, a évalué le pourcentage de méthyle éliminé en fonction de la position de ces méthyles dans la molécule. (schéma 68).

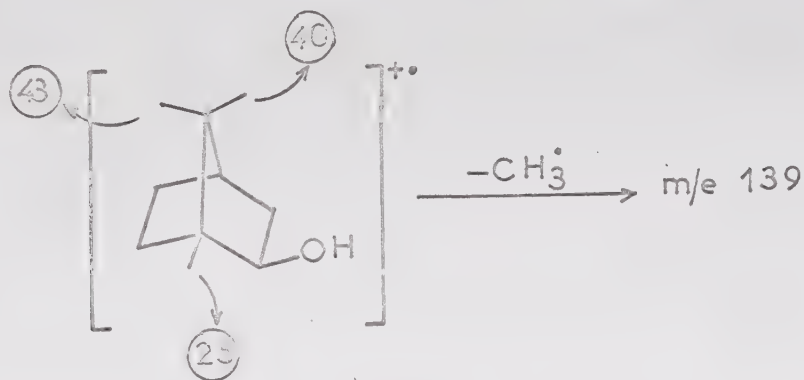


Schéma 68

Comme l'a montré BIEMAN (90 page I36) la perte du groupe méthyle-10 en tête de pont (alors que le squelette reste intact) est moins favorable que la perte d'un méthyle en toutes autres positions. Ce résultat explique le pourcentage plus faible de méthyle-10 éliminé. Dans notre étude nous nous bornerons à étudier le pourcentage de méthyle éliminé, en fonction de la nature et de la position des substituants.

Nous noterons dans le tableau 69 que: sauf pour le bornanol-3 la nature du substituant n'est pas déterminante. Par contre un substituant en position 3 facilite le départ d'un méthyle, sans affecter le reste de la molécule.

X \ m/e	X en 2				X en 3			
	I39	I38	I52	I66	I39	I38	I52	I66
OH	I2				58			
NH ₂		IO				25		
NHMe			I4				30	
N(Me) ₂				II				20

Tableau 69

En conclusion nous noterons que, quelle que soit la nature de l'ion formé, que ce soit un carbure, ou un fragment contenant l'hétéroatome, le pic de base de ces bornanes monosubstitués est toujours obtenu à partir d'une rupture allylique (par rapport à l'hétéroatome) du côté du carbone le plus substitué.

Deux hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer ce phénomène. Soit cette liaison présente une plus grande labilité, soit la stabilité de l'ion formé après la première fragmentation est déterminante.

Une étude comparative montre aussi, qu'en général les spectres obtenus à partir de bornanes substitués en position 2 sont plus simples que pour ceux substitués en position 3.

Enfin, comme nous l'avons montré, il est difficile d'identifier la position d'un substituant. En effet le grand nombre de fragmentations et de réarrangements possibles conduisent souvent à des ions de m/e semblables.

Dans les pages suivantes, les figures 70 à 77 représentent les spectres de masse des dérivés monosubstitués du bornane dont la fragmentation a été discutée dans ce qui précède.

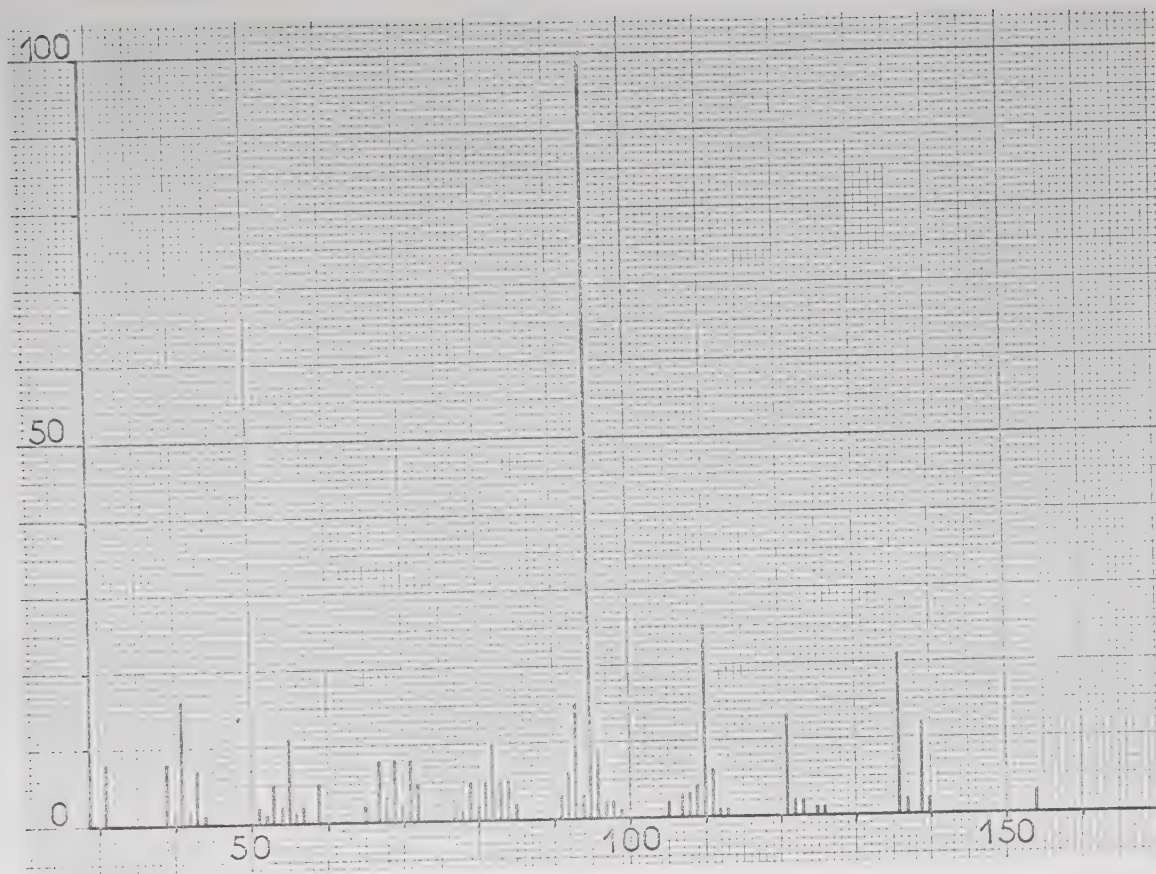


Figure 70. Bornanol-2

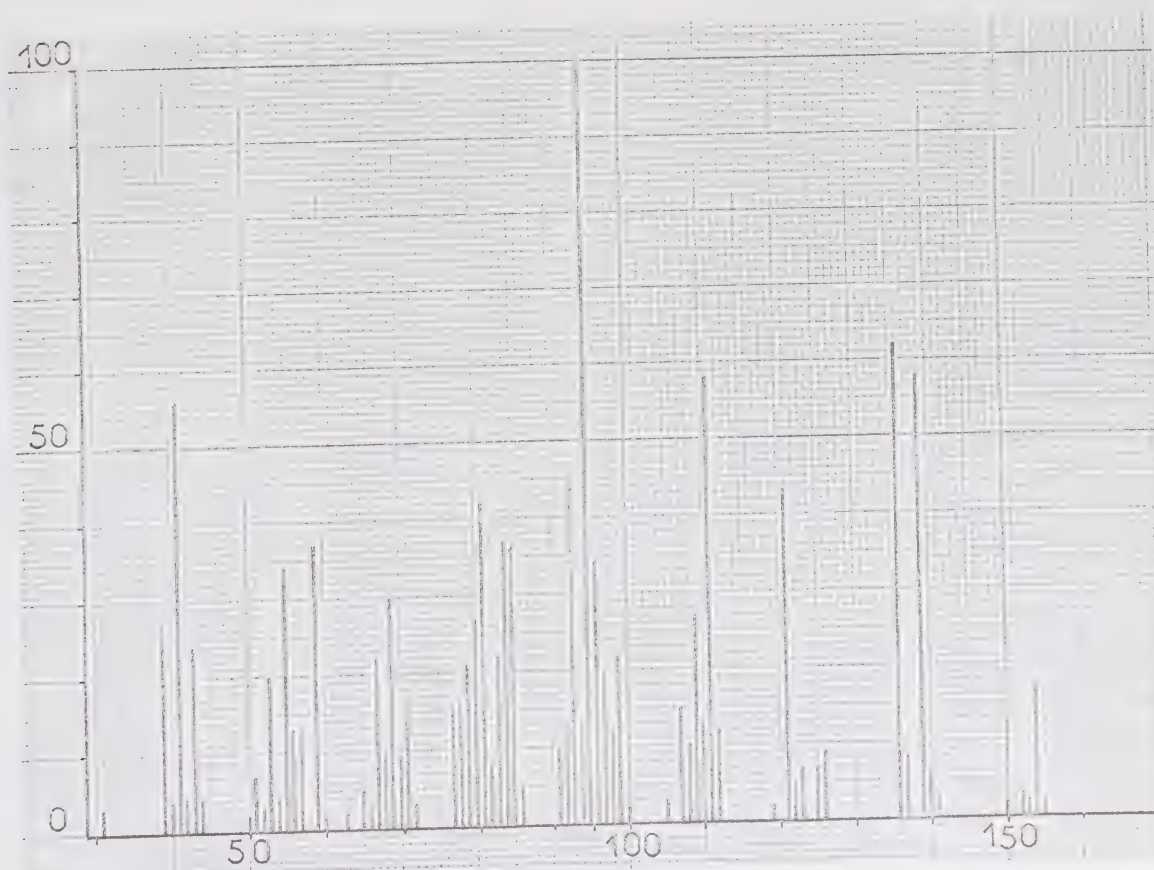


Figure 7I. Bornanol-3

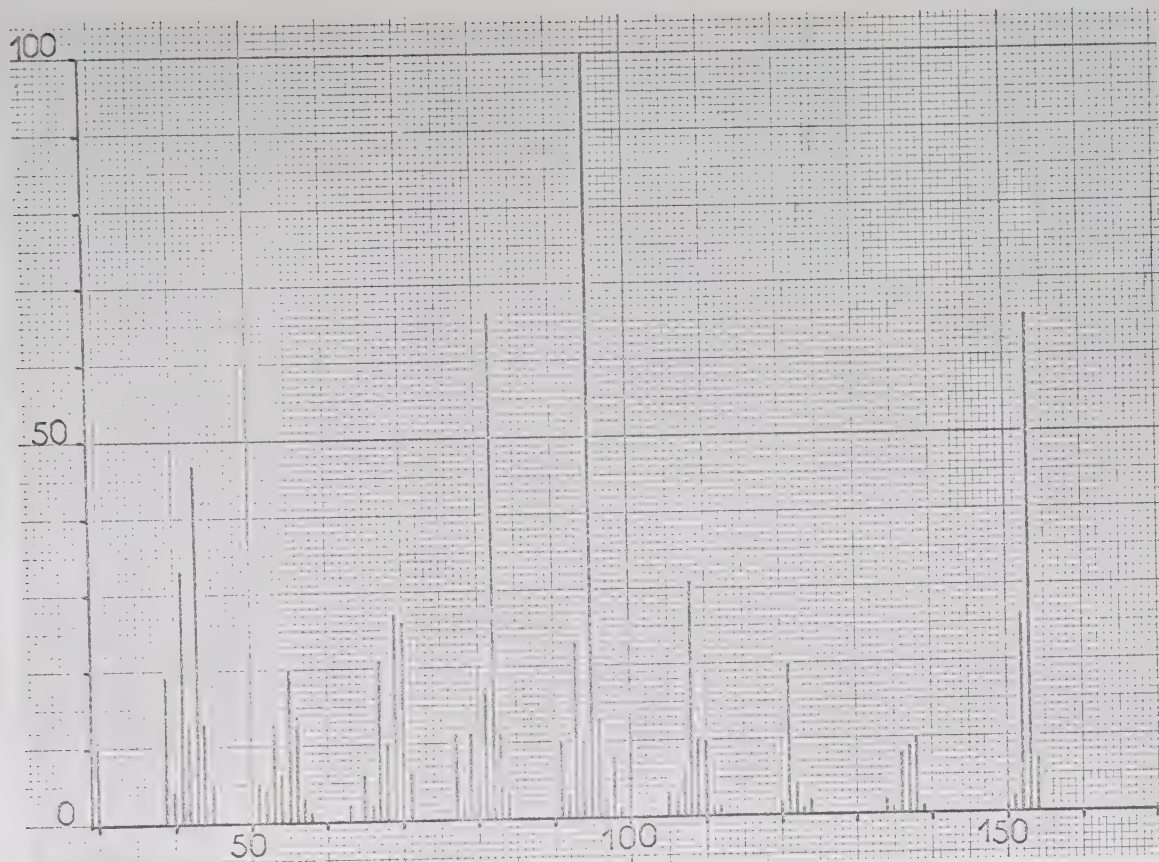


Figure 72. Amino-2 bornane

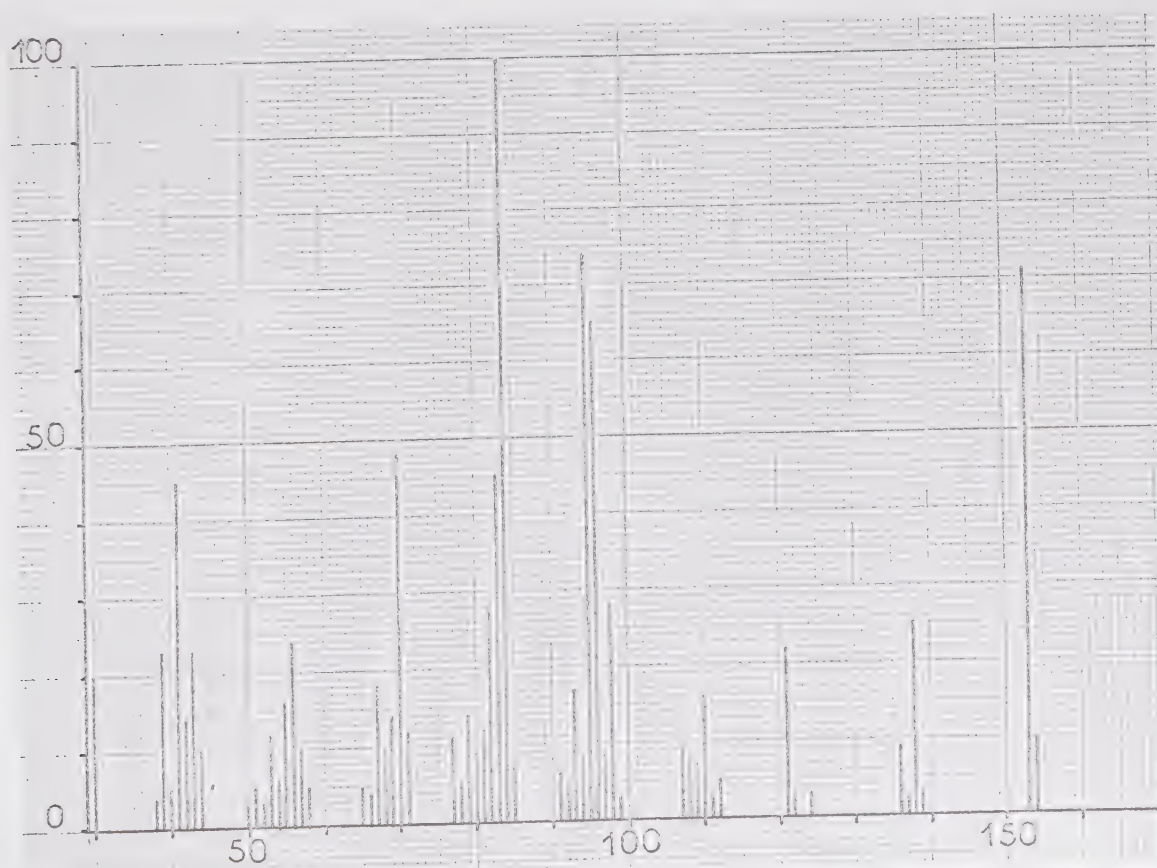


Figure 73. Amino-3 bornane

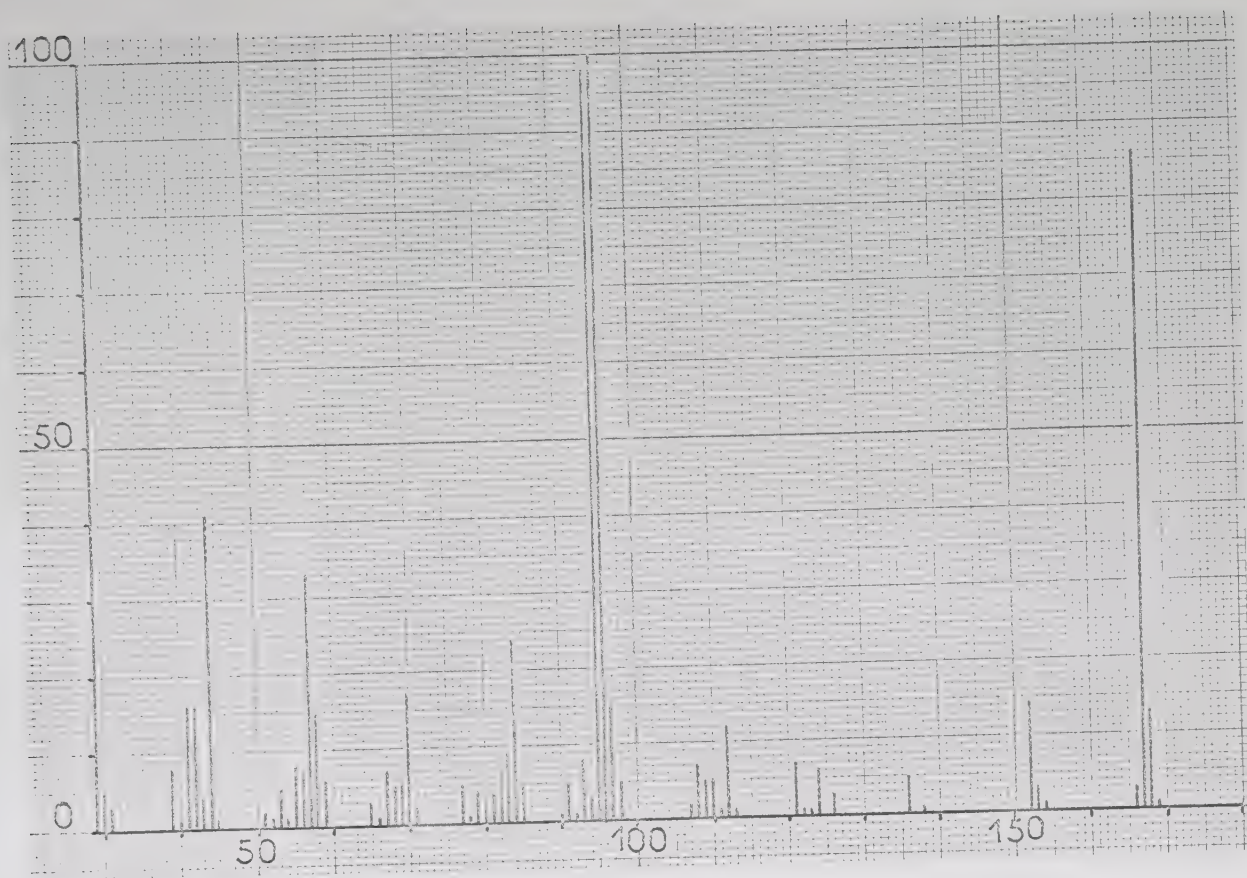


Figure 74. Méthylamino-2 bornane

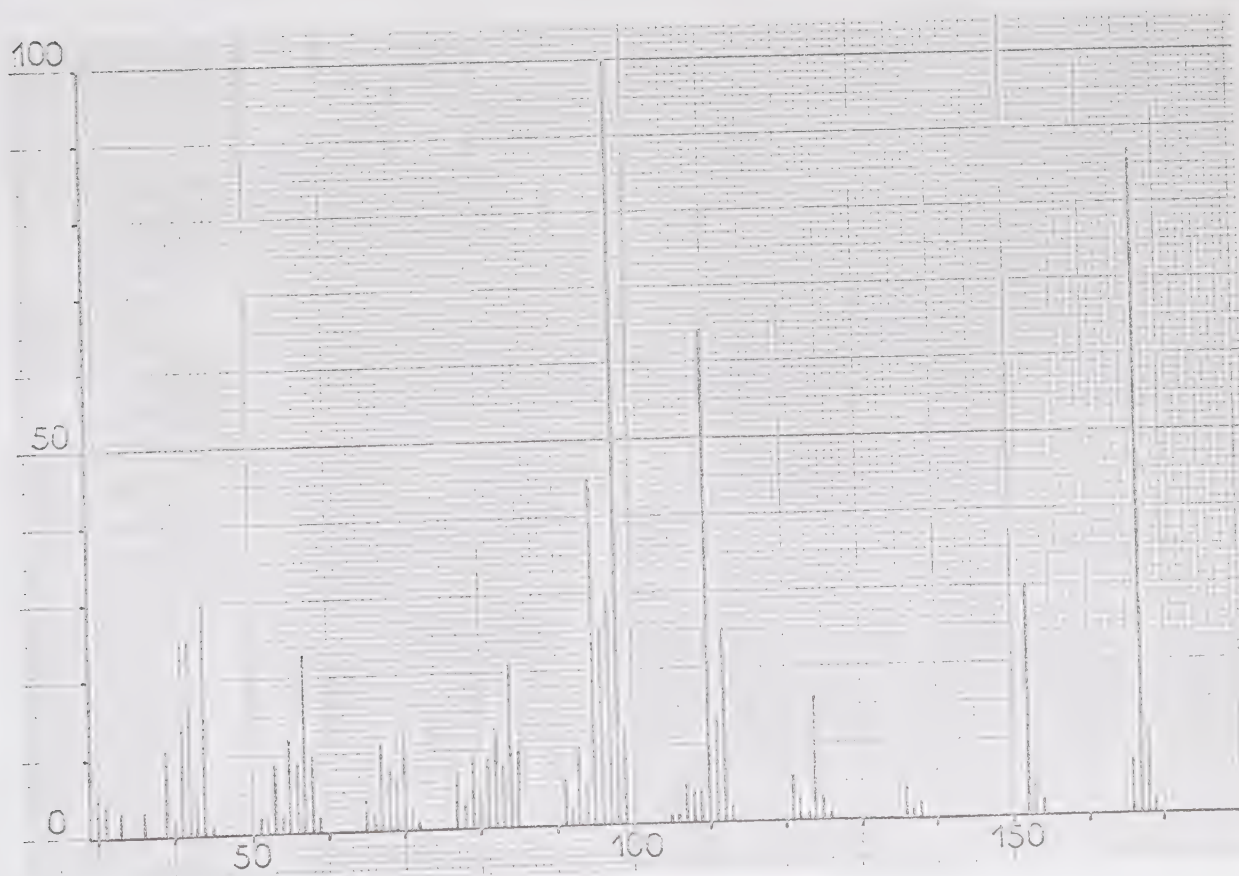


Figure 75. Méthylamino-3 bornane

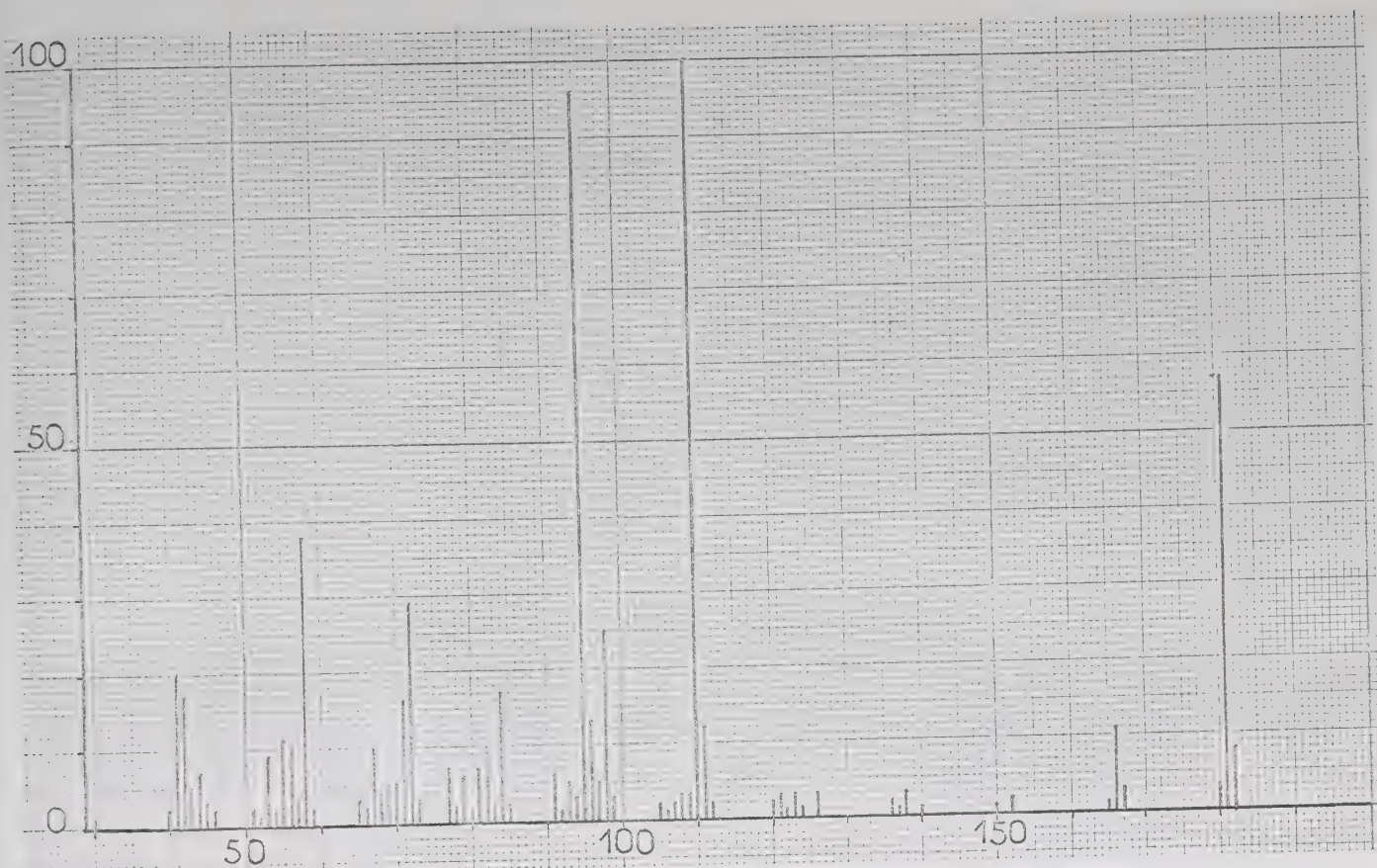


Figure 76. Diméthylamino-2 bornane

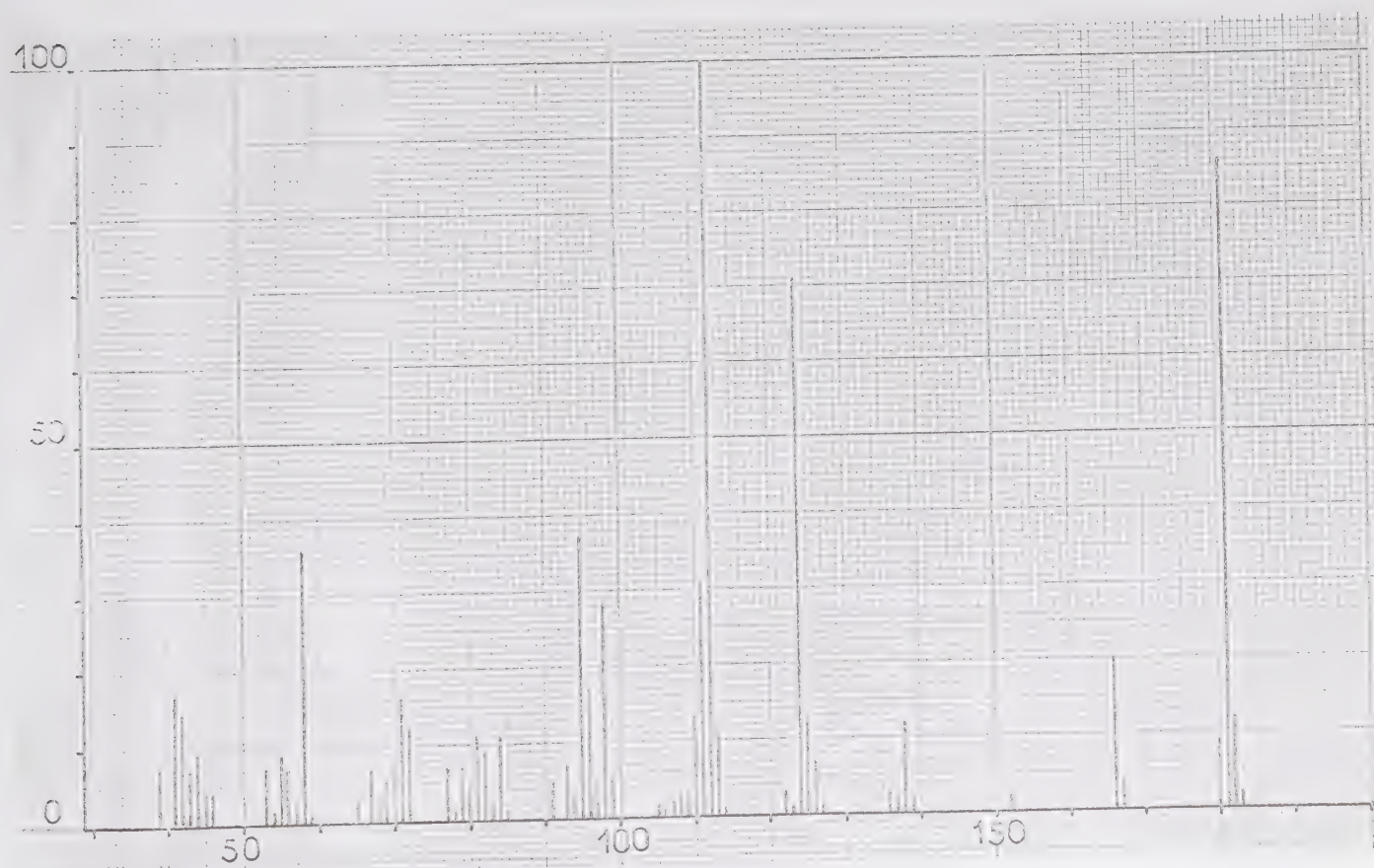


Figure 77. Diméthylamino-3 bornane

CHAPITRE V

ETUDE DES BORNANES DISUBSTITUES

A/ AMINO-BORNANOLS.

Un seul spectre de masse de bornanes disubstitués en -2,3 a été publié à ce jour (75). Il s'agit du spectre de la bornane dione-2,3. Nous nous sommes donc attachés à étudier ces composés disubstitués, en particulier les amino-bornanols. Comme pour les bornanes monosubstitués, nous comparerons les amino-2 bornanols-3 et les amino-3 bornanols-2 dans lesquels le groupement amino est successivement en 2 et en 3.

Avant d'étudier les spectres complexes des amino-bornanols, nous nous sommes attachés à interpréter les spectres des amino-2 cyclohexanols qui sont les homologues les plus simples en série cyclique.

Nous noterons la grande ressemblance de ces deux spectres (fig.78 et 79) avec ceux de la cyclohexylamine (95) et de la diméthylcyclohexylamine (94 page 102). Ce fait montre que l'azote grâce à son fort pouvoir stabilisant porte exclusivement la charge positive.

Dans l'amino-éthanol, on admet que 10% de la charge est portée par l'oxygène (schéma 80). Il semble que pour les amino-

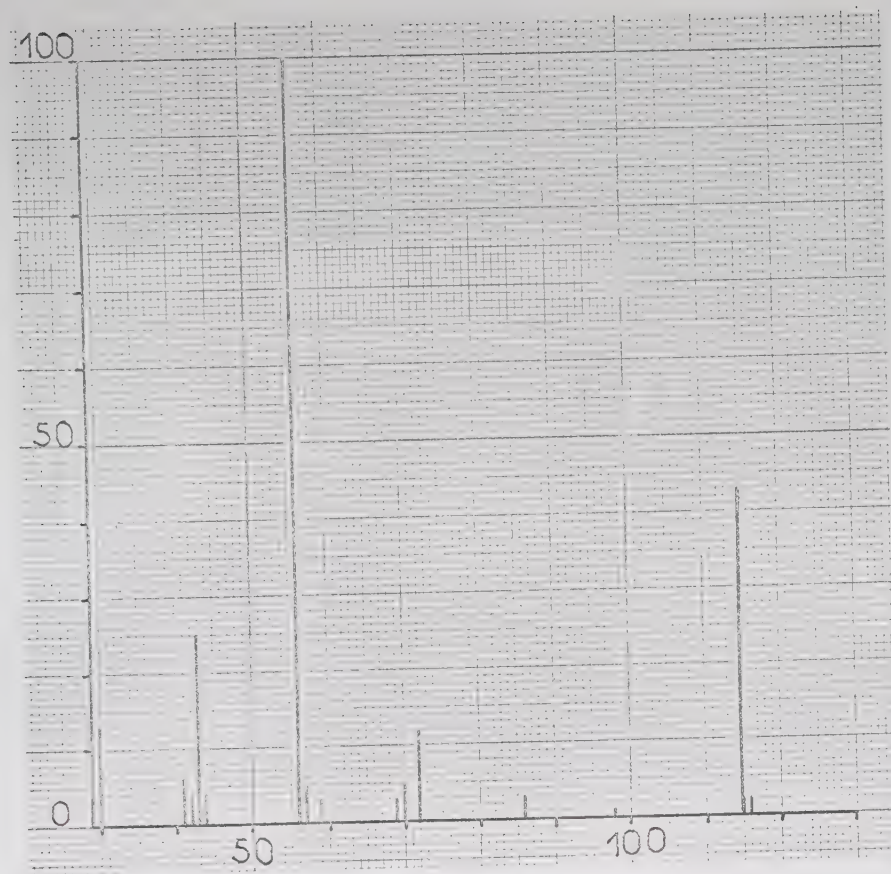


Figure 78. Cis-amino-2 cyclohexanol

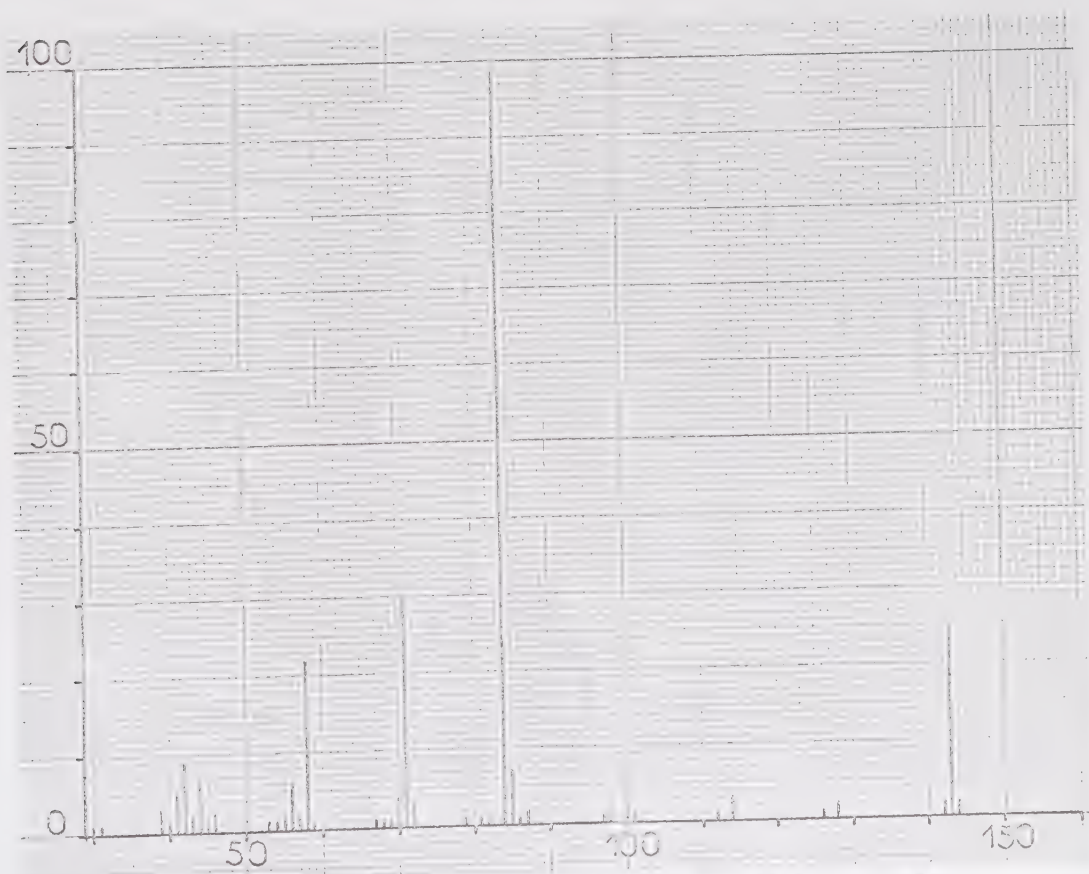


Figure 79. Cis-diméthylamino-2 cyclohexanol

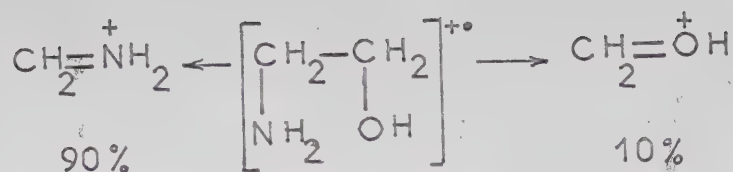


Schéma 80

alcools cycliques ce pourcentage soit beaucoup plus faible.

Les trois fragments principaux, résultent d'une coupure allylique entre l'amine et l'alcool, comme le montre le schéma 8I.

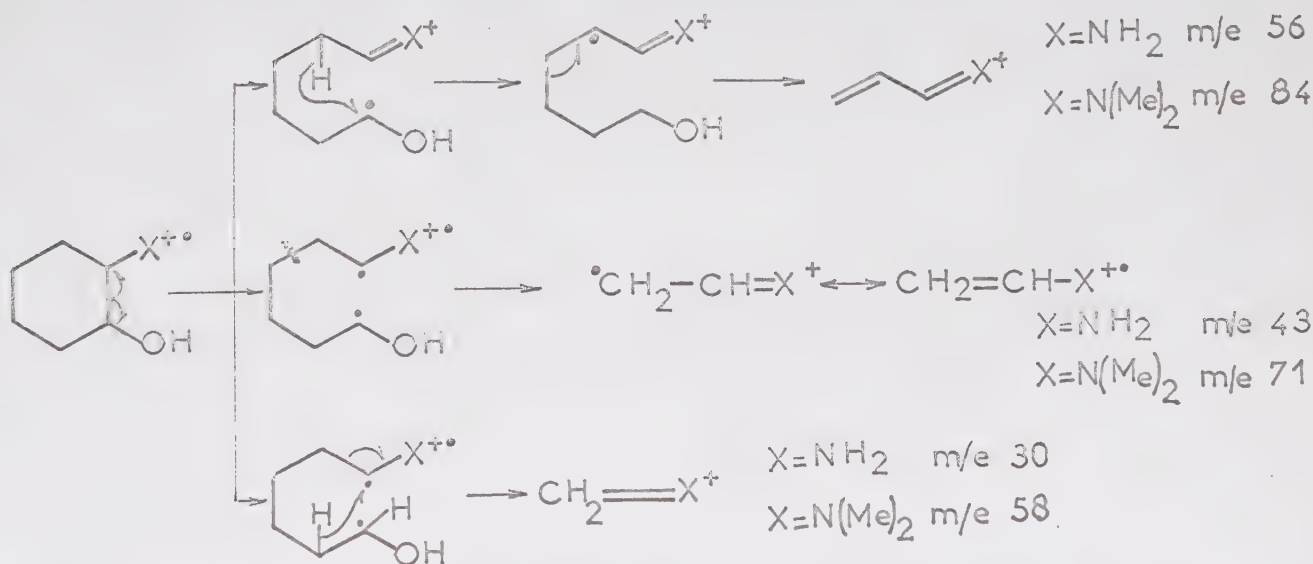


Schéma 8I

Les deux mécanismes suivants (schéma 82) conduisent à des ions de même m/e. Nous avons démontré par haute résolution, que

ces ions correspondaient respectivement à la perte de CHO (85%) et à la perte de C₂H₅ (15%). La formation de l'ion correspondant à la perte de C₂H₅ est particulièrement intéressante, car elle montre que malgré la présence du groupement hydroxyle, la rupture allylique peut se faire du côté le moins substitué. Un résultat identique a été avancé par LONGEVIALLE pour des amino-alcools stéroïdiques (96, 104).

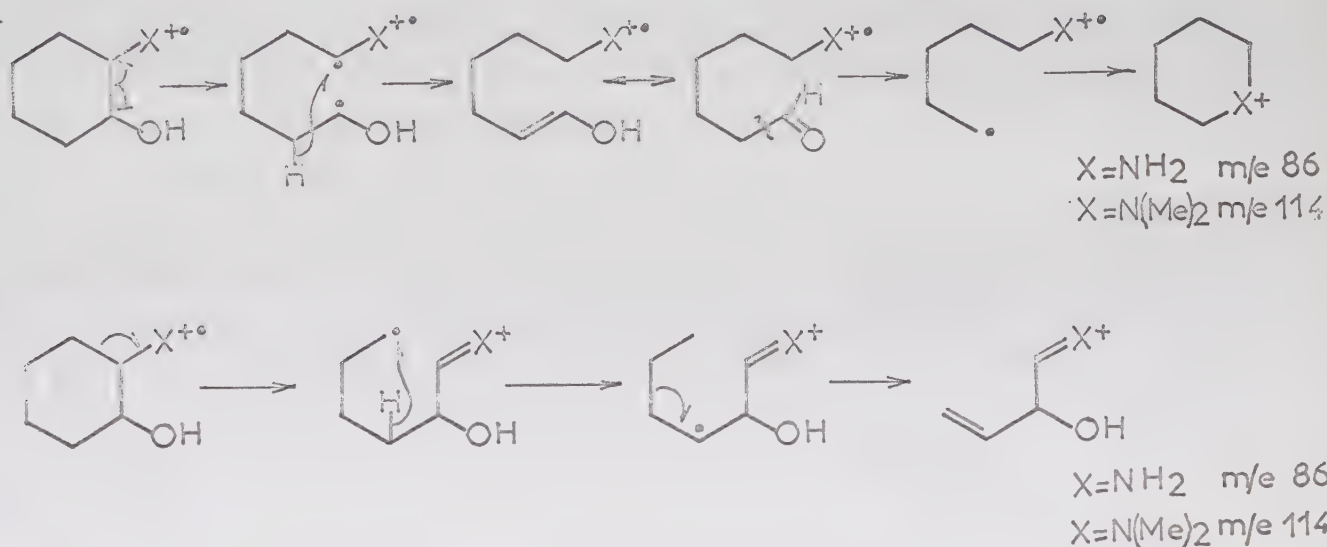


Schéma 82

Ce dernier type de rupture allylique est confirmé par la présence de faibles pics correspondants à des ions de formule générale C₂H₃XO, obtenus par le mécanisme suivant. (Schéma 83).



Schéma 83

Nous verrons ultérieurement que pour les amino-bor-nanols ces ions sont beaucoup plus abondants que pour les amino-cyclohexanols.

Dans les bornanes disubstitués -2,3 nous devons envisager les deux types de ruptures précédents: une coupure entre les deux substituants c'est à dire entre les carbones 2 et 3, et une coupure allylique par rapport au substituant portant la charge, du côté du carbone ne portant pas la fonction alcool. Comme précédemment la rupture initiale peut être suivie ou non de la migration de protons.

Dans cette étude nous comparerons les amino-bornanols respectivement au bornane diol-2,3 et à l'éthylènedioxy-3 bornanol-2 32. En effet dans ce dernier composé nous constaterons qu'il y a une grande similitude entre le groupement amino (NRR') et les éthylènecétals ($O-CH_2-CH_2-O$) (97).

En ce qui concerne le bornane diol, nous admettrons que les deux fonctions alcools peuvent porter séparément la charge, ce qui permet de comparer ce produit indifféremment aux amino-alcools dont le groupement amino est alternativement en position 3 ou en position 2. Toutefois cette comparaison n'a qu'une valeur indicative car dans les diols les fragments évoluent principalement à partir de l'ion $M-H_2O^{7+}$.

Comme dans les dérivés monosubstitués, nous diviserons notre étude en fonction de la nature des ions obtenus.

a/ Fragmentation conduisant à des ions carbures.

Ces ions provenant soit du squelette bornane, soit des fragments obtenus après élimination des carbones C-2 et C-3 (et des substituants qu'ils portent), sont identiques à ceux déjà décrits pour les produits monosubstitués sur C-2 ou C-3 (cf. page 63).

Le tableau 84 appelle des remarques identiques à celles du tableau 44 (page 65). En particulier pour les produits à amine en position 3, l'abondance relative des ions 95 décroît rapidement avec le pouvoir stabilisateur de l'hétéroatome, alors que pour les amines en position 2 la valeur de l'abondance relative reste élevée (50 à 90%)

X \ m/e	X en 2			X en 3		
	41	95	110	41	95	110
OH	44	100	44	44	100	44
NH ₂	44	50	5	21	27	3
NHMe	38	60	3	7	11	1
N(Me) ₂	45	87	22	5	5	1
Cétal				28	13	1

Tableau 84

b/ Fragments contenant l'hétéroatome.

Comme dans les dérivés monosubstitués, ce type de fragments est important car il conduit le plus souvent au pic de base.

- Rupture entre C-2 et C-3.

Comme nous l'avons montré pour les amino-cyclohexanols, la rupture entre le carbone portant la fonction amine, et le carbone portant la fonction alcool, est caractéristique des spectres de masse des amino-alcools(36).

- Rupture entre C-2 et C-3, sans migration de proton.

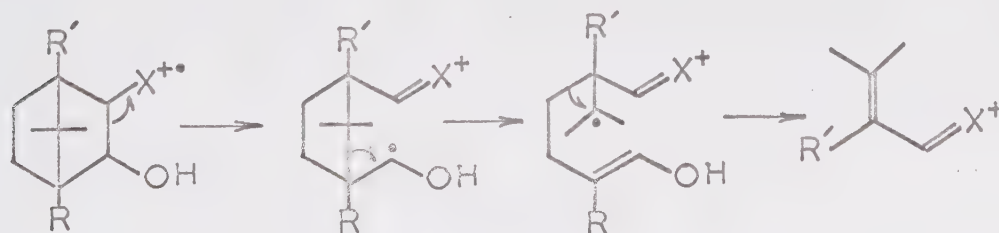


Schéma 85

		X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)				
X \ m/e		99	98	112	126	85	84	98	112	127
OH		11				16				
NH ₂			61				100			
NHMe				85				100		
N(Me) ₂					61				100	
Cétal										100

Tableau 86

Ce type de fragmentation conduit à des ions très stables. En effet, les fragments obtenus contiennent deux doubles liaisons conjuguées. Pour les produits à amine en position 3, ces ions conduisent au pic de base. Il en est de même pour l'éthylène-cétal. Pour les produits où le groupement amino est en position 2 les pics obtenus sont moins importants. (schéma 86, tableau 86).

Un autre mécanisme passant par une rupture entre C-2 et C-1 avec migrations de protons pourrait conduire à des ions de même m/e (schéma 87).

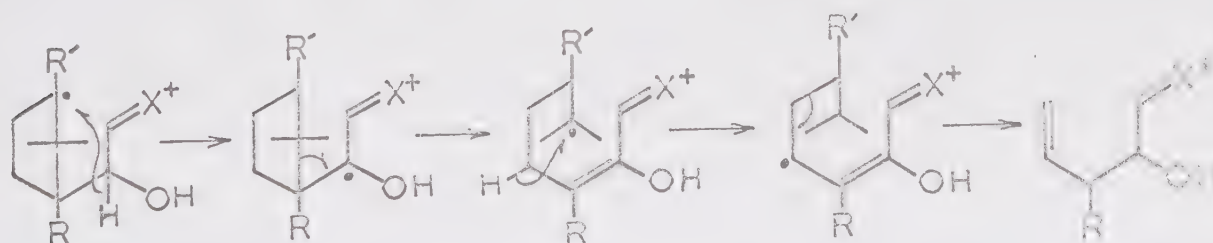


Schéma 87

Toutefois des mesures de haute résolution d'une part, et le spectre du produit dans lequel le proton hydroxylique a été échangé par un deutérium, montre que les ions obtenus ne correspondent

dent pas à ce type de fragmentation(*) .

Le deuxième mode de fragmentation envisagé, est assez classique dans la série du bornane. En effet un mécanisme identique a déjà été proposé aussi bien pour les bornanones (cf. schémas 28 et 30), que pour les dérivés monosubstitués (cf. schéma 60).

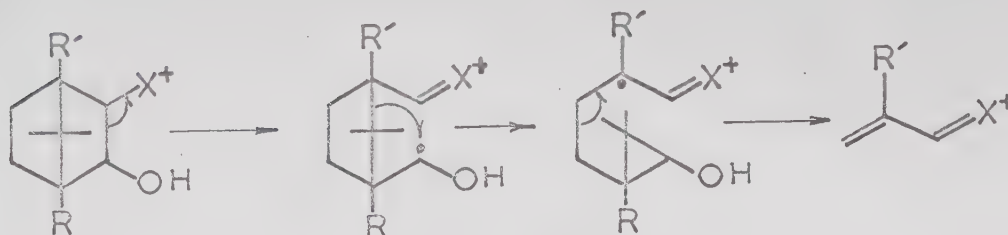


Schéma 88

		X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)				
X \ m/e		71	70	84	98	57	56	70	84	99
OH		II				II				
NH ₂			5I				30			
NHMe				53				15		
N(Me) ₂					55				9	
Cétal										16

Tableau 89

Nous noterons à nouveau (cf. page 75) que les fragments contenant la double liaison la plus substituée sont les plus abondants.

On doit comme précédemment envisager deux mécanismes qui, quoique différents, conduisent aux mêmes types de fragments cyclopropaniques. Il semble que le cycle à trois éléments, que l'on considère généralement comme insaturé, présente une sorte de conjugaison avec la double liaison C=X, ce qui stabilise les ions formés. (schéma 90).

(*) Dans le diméthylamino-2 bornanol-3 deutérié aucun changement n'intervient pour le pic à m/e 126.

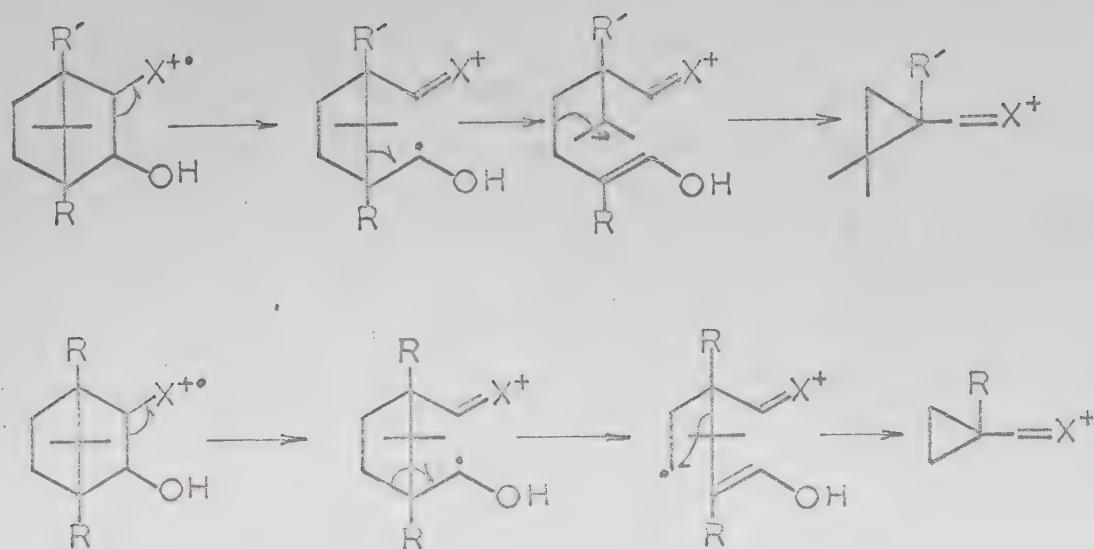


Schéma 90

X en 3 (R'=H, R=Me)										
X \ m/e	71	70	84	98	113	99	98	112	126	141
OH	11					11				
NH ₂		7					45			
NHMe			2					38		
N(Me) ₂				14					8	
Cétal					9					33

X en 2 (R'=Me, R=H)								
X \ m/e	85	84	98	112	113	112	126	140
OH	16				2			
NH ₂		10				23		
NHMe			5				57	
N(Me) ₂				7				61

Tableau 91

Les deux modes de fragmentation précédents conduisent à des ions d'abondance relative faible.

Nous noterons que pour les produits dans lesquels le groupement amino est en position 3 un autre type de fragmentation conduit à des ions de même m/e (99,98,112,126,141) que précédemment. (page 93). Ce mécanisme n'intervient que pour ces isomères, car il implique la migration du proton tertiaire H-4. Un schéma réactionnel semblable, a déjà été proposé pour les amino-3 bornane, (cf. page 78).

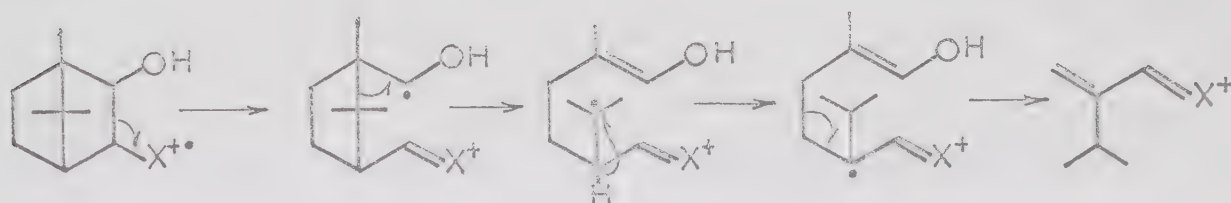


Schéma 92

- Rupture allylique du côté du carbone ne portant pas la fonction hydroxyle.

L'étude préliminaire des amino-cyclohexanols nous a permis de montrer que la rupture allylique du côté du carbone ne portant pas l'hydroxyle n'est pas négligeable, puisque de l'ordre de 10 à 15%. Dans ce type de mécanisme les ions intermédiaires obtenus après la rupture initiale sont de même type que ceux envisagés pour les bornanes monosubstitués (cf. page 68).

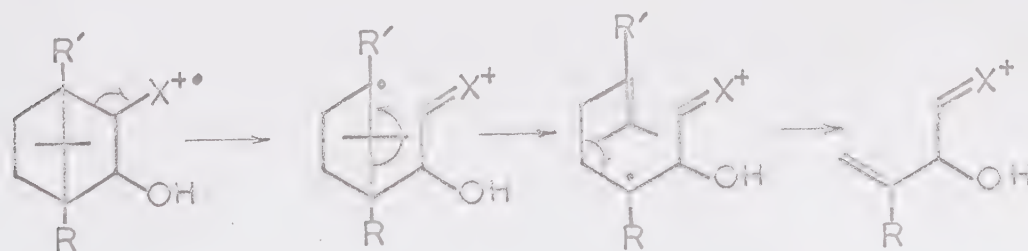


Schéma 93

		X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)			
X \ m/c		87	86	100	114	101	100	114	128
OH		6				0			
NH ₂			28				3		
NHMe				II				I	
N(Me) ₂					I3				
Cétal									

Tableau 94

Nous notons dans le tableau 94 que l'abondance relative des ions obtenus pour les produits dont l'amine est en position 3, est très faible. Bien que dans l'étape initiale de la fragmentation le groupe hydroxyle ne joue pas un rôle prépondérant, il semble que par la suite sa présence soit importante, car par un schéma identique les dérivés monosubstitués conduisent à des ions représentant le pic de base (cf. page 68).

Comme pour les amino-cyclohexanols et les bornanes monosubstitués, le dernier mécanisme envisagé conduit à des ions radicalaires après deux ruptures successives en α et en β de l'hétéroatome. Comme l'a montré DJERASSI (74) en même temps que la rupture peut se produire un transfert de proton.

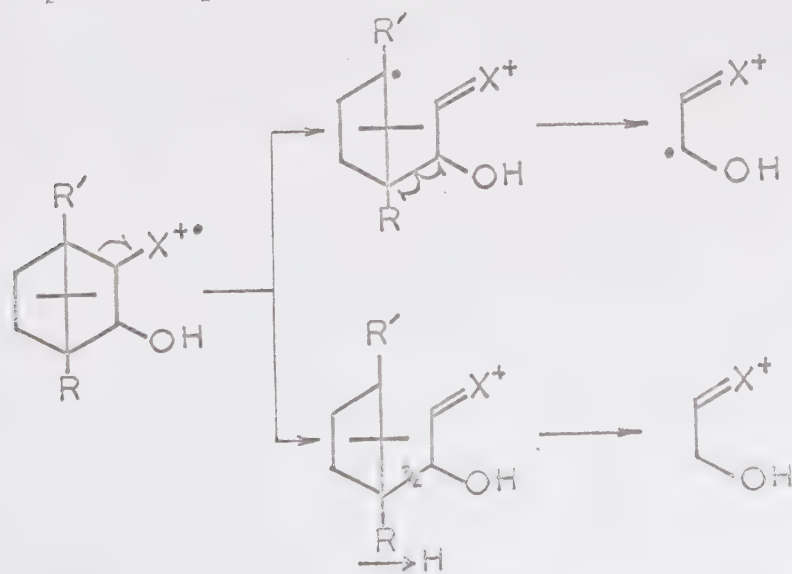


Schéma 95

X en 3 (R'=H, R=Me)										
m/e \ X	60	59	73	87	102	61	60	74	88	103
OH	20					0				
NH ₂		12					4			
NHMe			3					2		
N(Me) ₂				I					I	
Cétal					O					O

X en 2 (R'=Me, R=H)								
m/e \ X	60	59	73	87	61	60	74	88
OH	20				0			
NH ₂		85				24		
NHMe			49				15	
N(Me) ₂				36				45

Tableau 97

Dans le tableau ci-dessus nous notons, d'une part que l'éthylèncétal ne conduit pas à ce type d'ion, que d'autre part l'abondance des ces ions décroît avec le pouvoir stabilisant de l'hétéroatome, et qu'enfin ces fragments sont plus abondants pour les produits dont l'amine est en position 2, que pour ceux où l'amine est en position 3.

- Rupture allylique du côté du carbone ne portant pas la fonction hydroxyle, avec migration de proton.

Pour les dérivés disubstitués -2,3 nous n'avons mis en évidence qu'un seul type d'ion obtenu par migration d'un proton après rupture allylique du côté du carbone ne portant pas l'hydroxyle. Ce mécanisme envisagé est classique, car il intervient dans un grand nombre d'amines et d'alcools. De ce fait il est plu-

tôt caractéristique de l'une des fonctions, que de produits disubstitués.

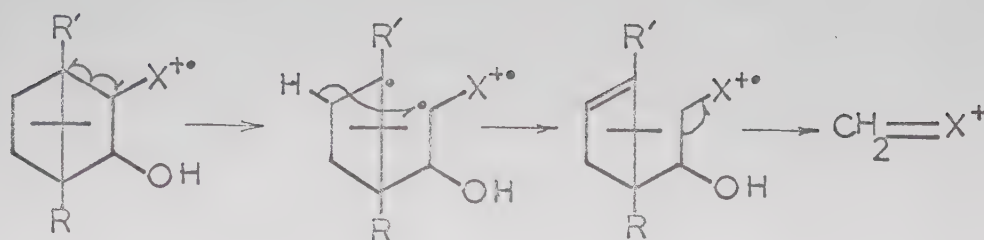


Schéma 98

		X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)				
X \ m/e		3I	30	44	58	3I	30	44	58	73
OH		8				8				
NH ₂			24				15			
NHMe				77				II		
N(Me) ₂					9I				6	
Cétal										8

Tableau 99

Un autre mécanisme plus caractéristique de produits disubstitués peut être proposé. Il implique une rupture entre C-I et C-2 puis, la migration du proton hydroxylique (schéma 100).

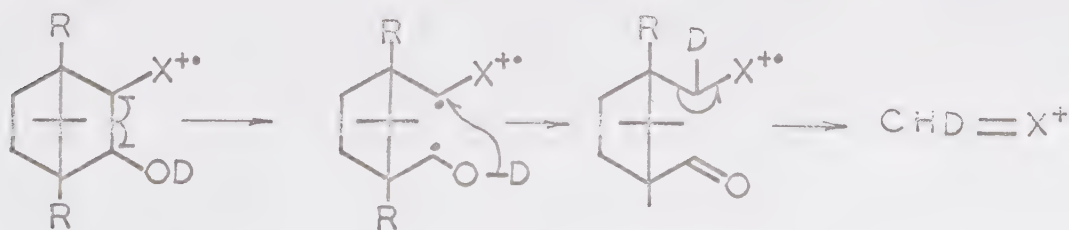


Schéma 100

Comme le montre le schéma IOO, par marquage isotopique du proton hydroxylique, il est facile de déterminer si une telle fragmentation intervient réellement. Les spectres des diméthylamino-2 et -3 bornanols dans lesquels les protons hydroxyliques ont été échangés par des deutériums, montrent que les pics m/e 58 restent inchangés. Ce résultat permet d'affirmer que ce mécanisme n'intervient pas.

c/ Elimination de CHO

Nous discuterons dans ce paragraphe non pas un mécanisme déterminé, mais plutôt du fait que tous ces amino-alcools conduisent à une élimination de CHO.

Le système bornane semble favorable à une telle élimination. En effet après la rupture entre C-1 et C-2, la coupure du pont (C-1,C-7, ou C-4,C-7) donne un fragment contenant la forme énol d'un aldéhyde. Cet aldéhyde, sur un carbone tertiaire, s'élimine sous forme de CHO. Deux mécanismes peuvent être envisagés, comme le montre le schéma IOI.

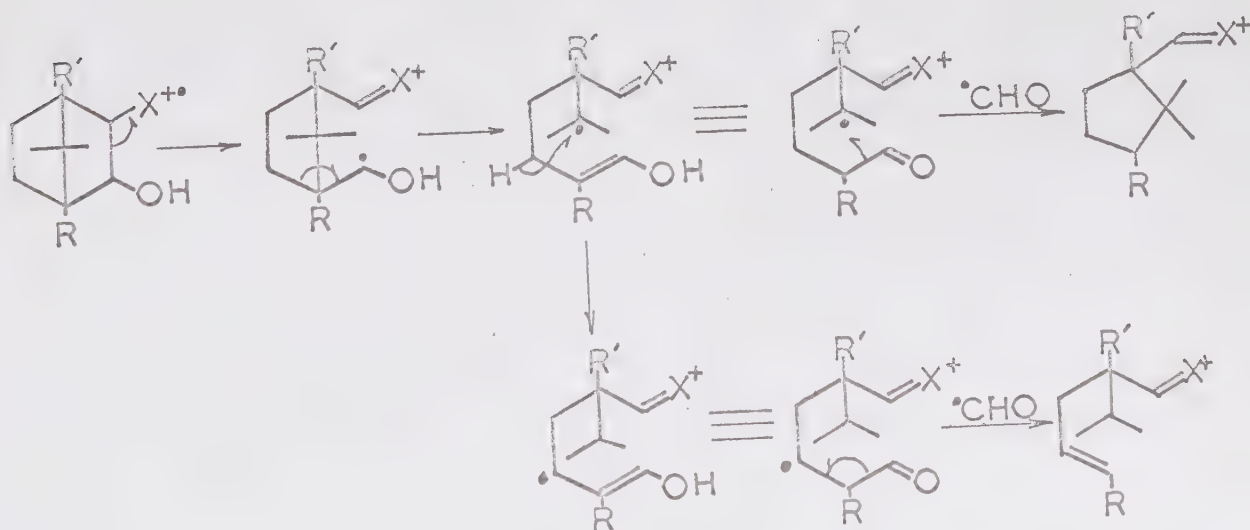


Schéma IOI

		X en 2 (R'=Me, R=H)				X en 3 (R'=H, R=Me)				
X	m/e	I41	I40	I54	I68	I41	I40	I54	I68	I83
OH		0				0				
NH ₂			5				16			
NHMe				23				34		
N(Me) ₂					21				7	
Cétal										1

Tableau IO2

Nous noterons dans le tableau ci-dessus que cette élimination de CHO, est particulière aux amino-alcools puisque le diol, et le cétal-alcool ne conduisent pas à plus de 1% de cette élimination.

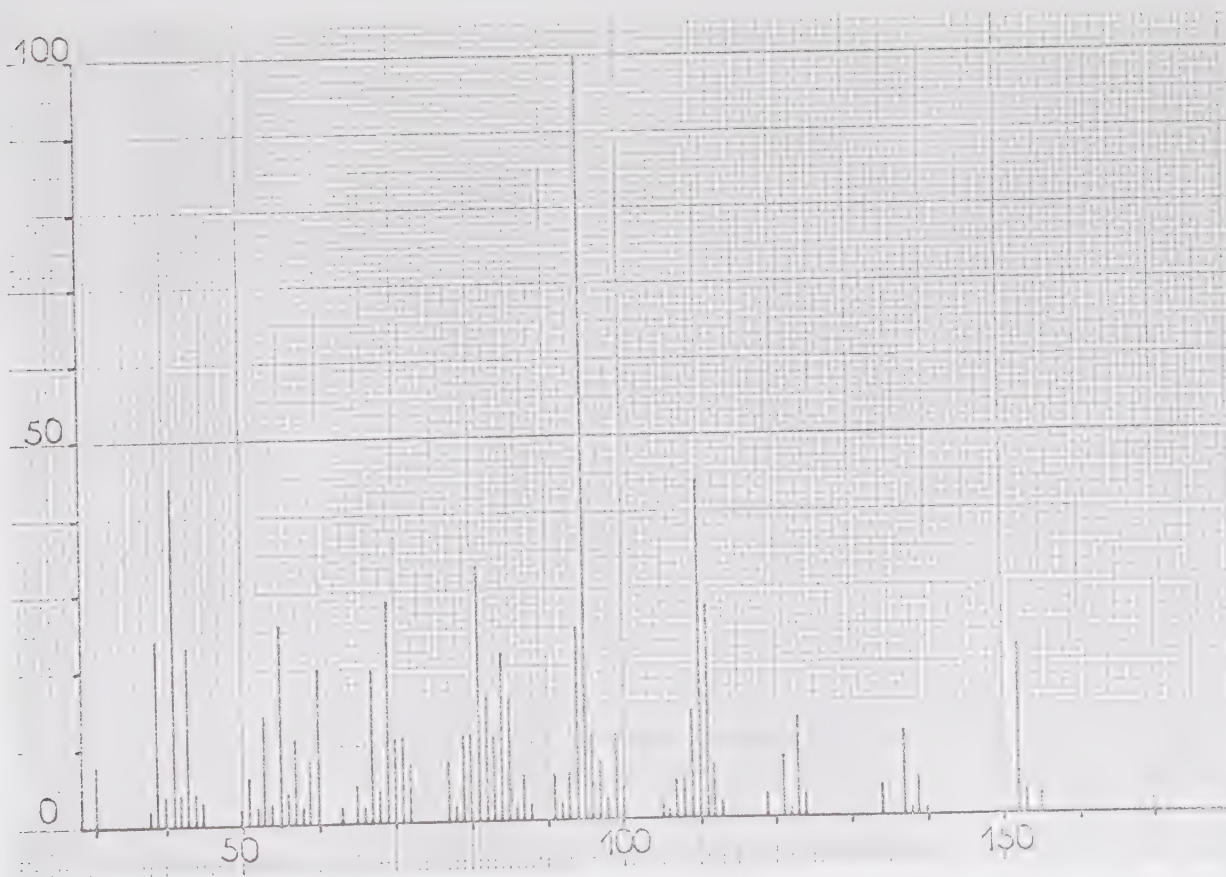


Figure IO3. Bornane diol-2,3 (exo-exo)

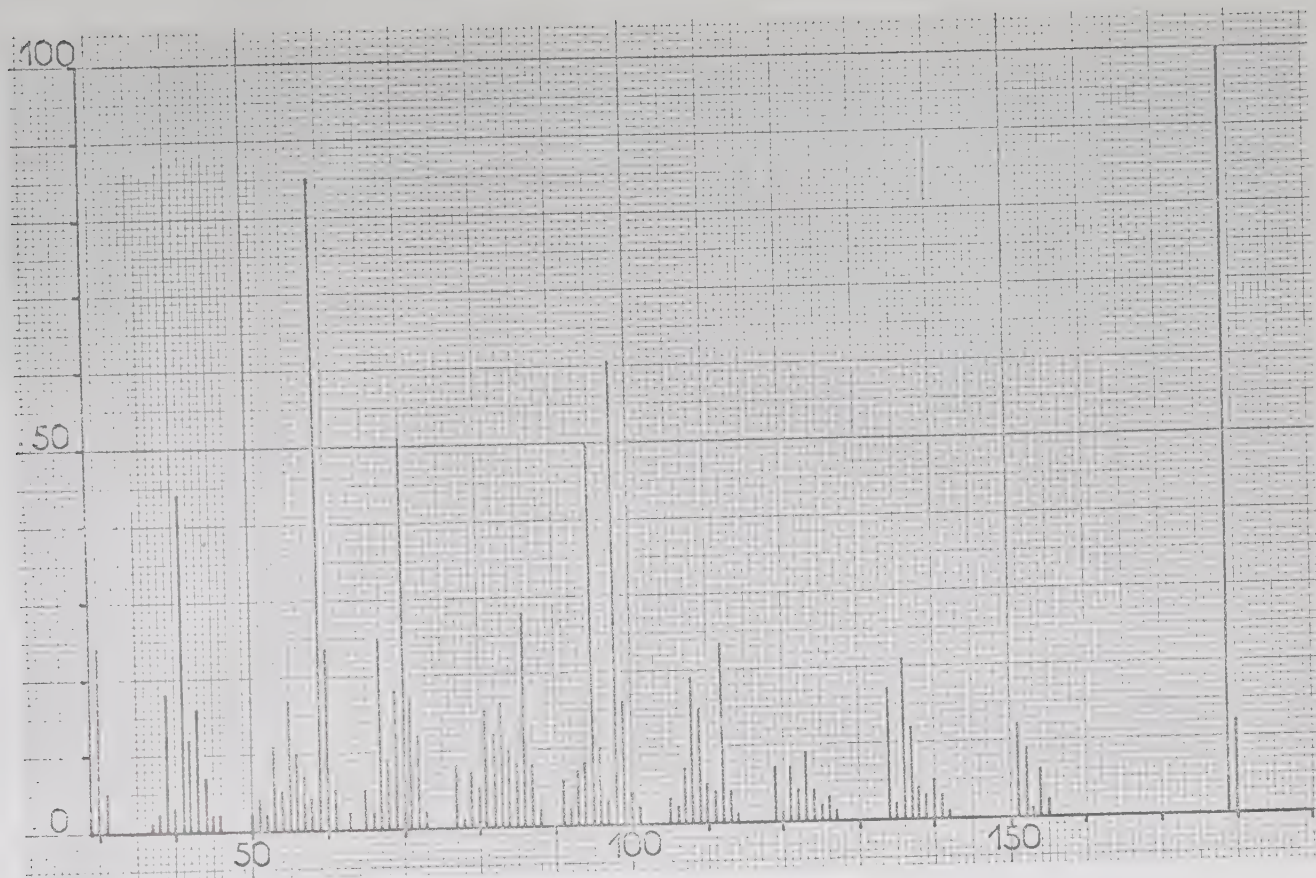


Figure IO4. Endo-amino-2 endo-bornanol-3

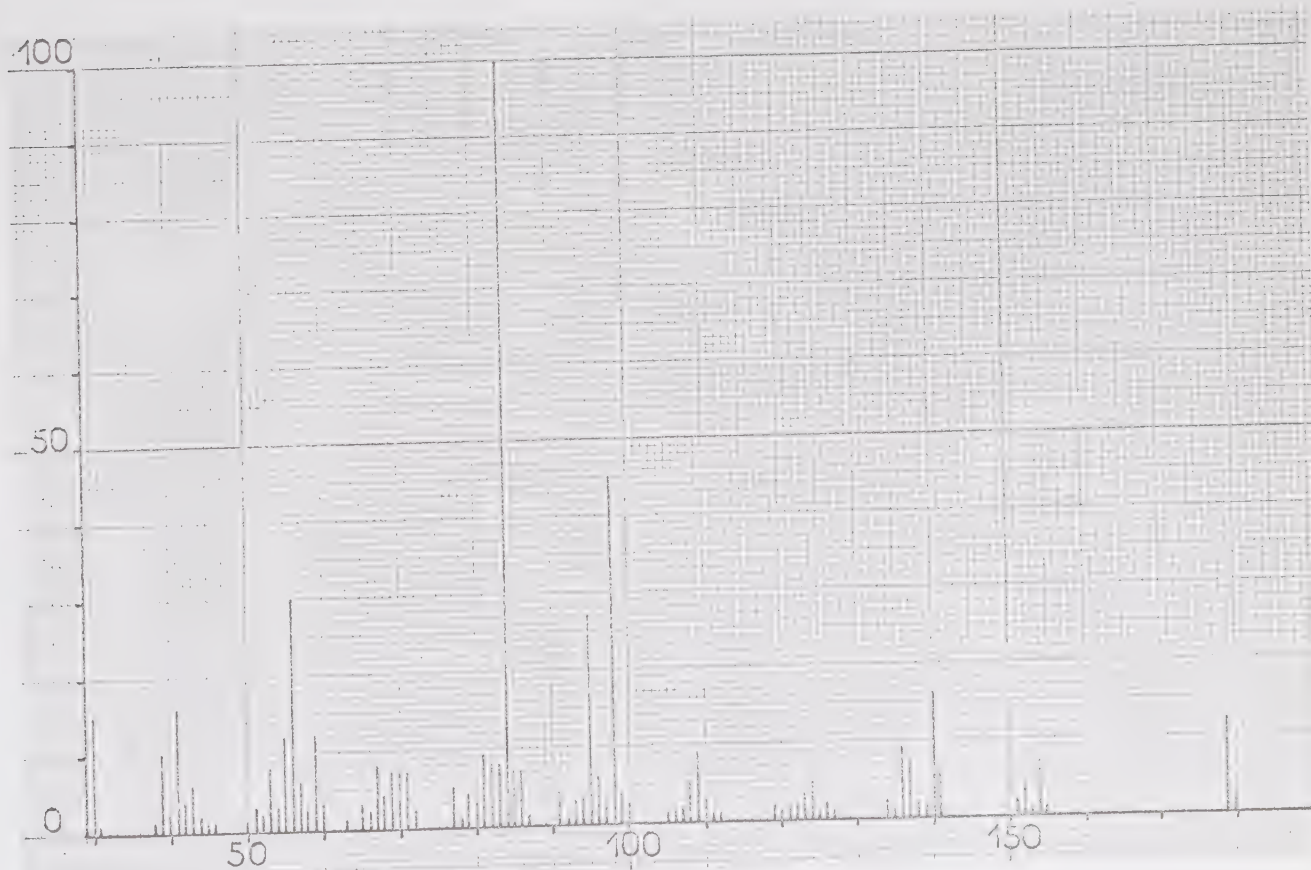


Figure IO5. Endo-amino-3 endo-bornanol-2

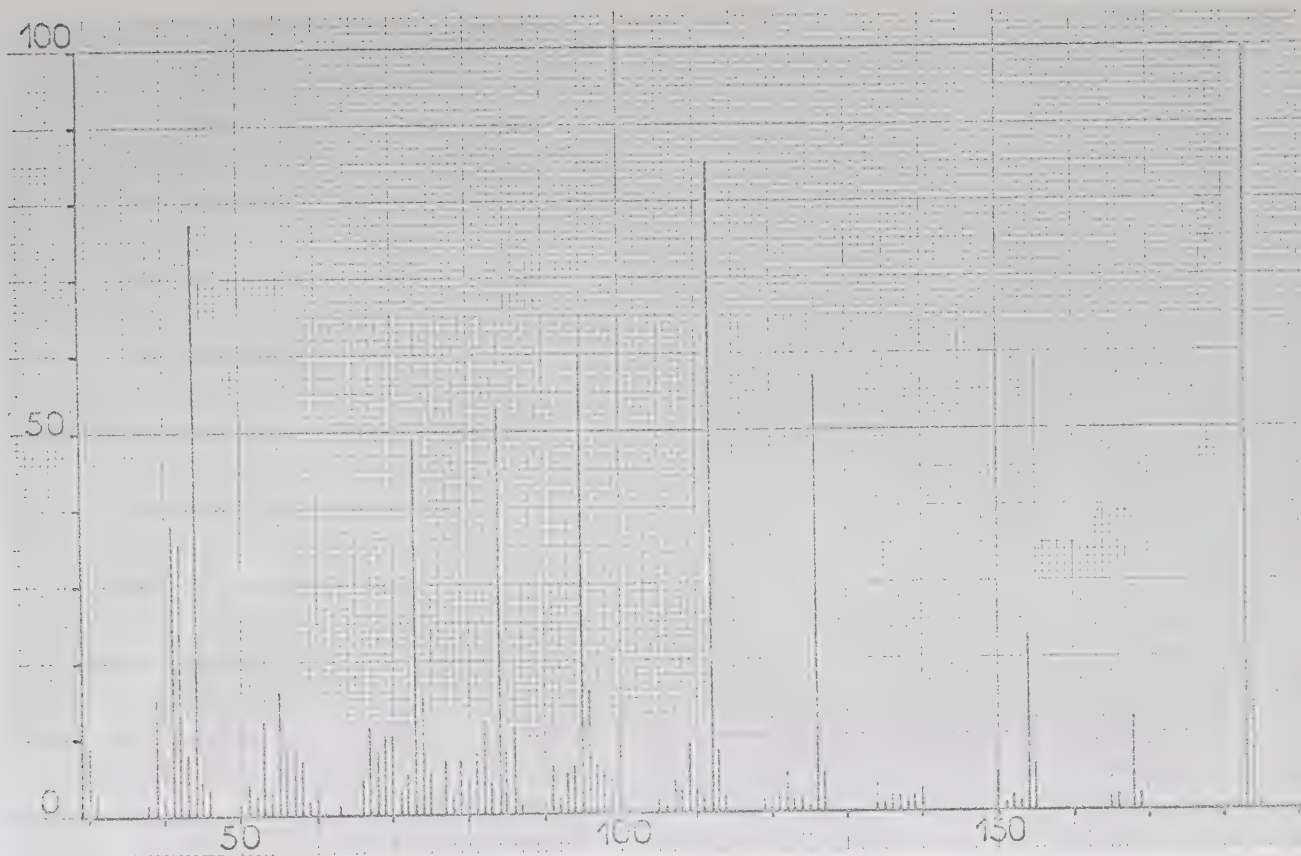


Figure IO6. Endo-méthylamino-2 endo-bornanol-3

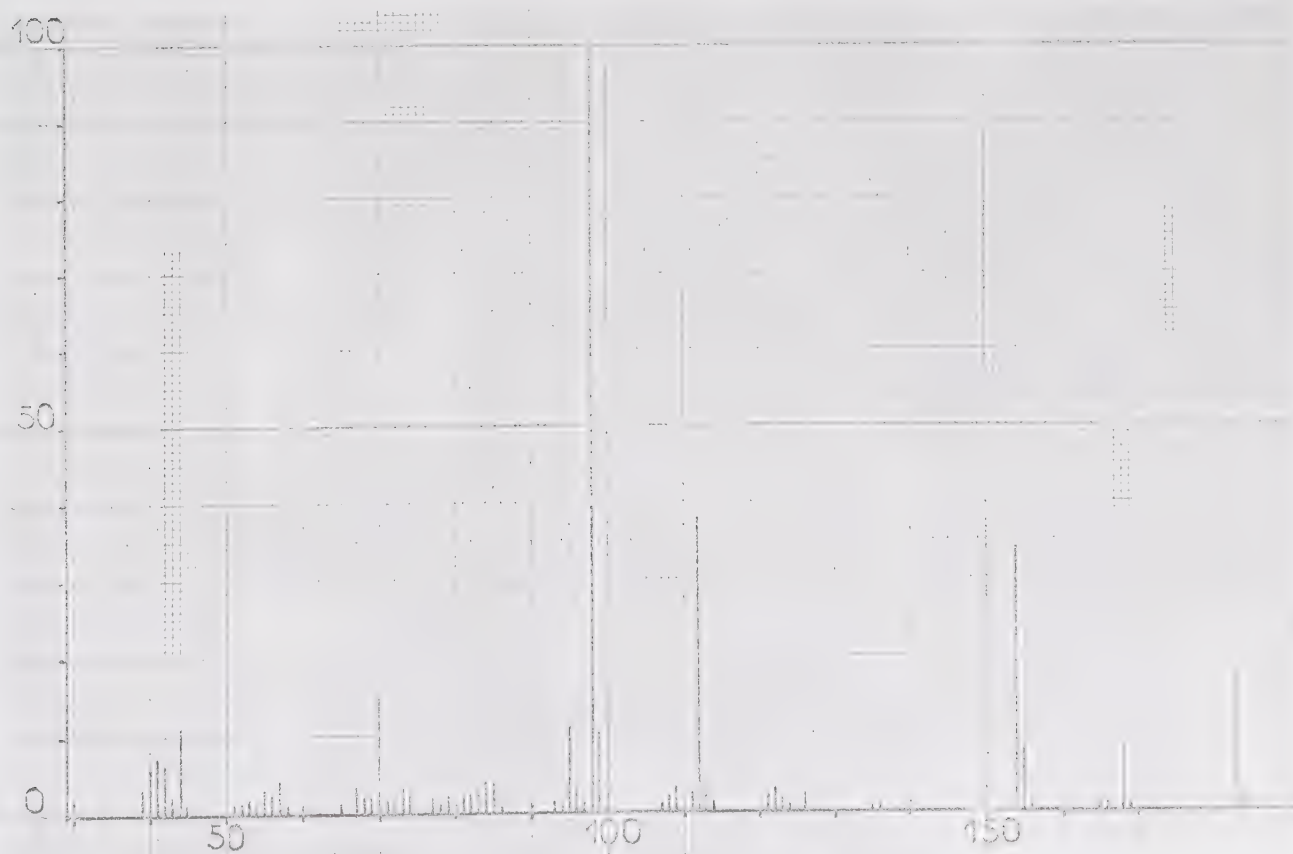


Figure IO7. Endo-méthylamino-3 endo-bornanol-2

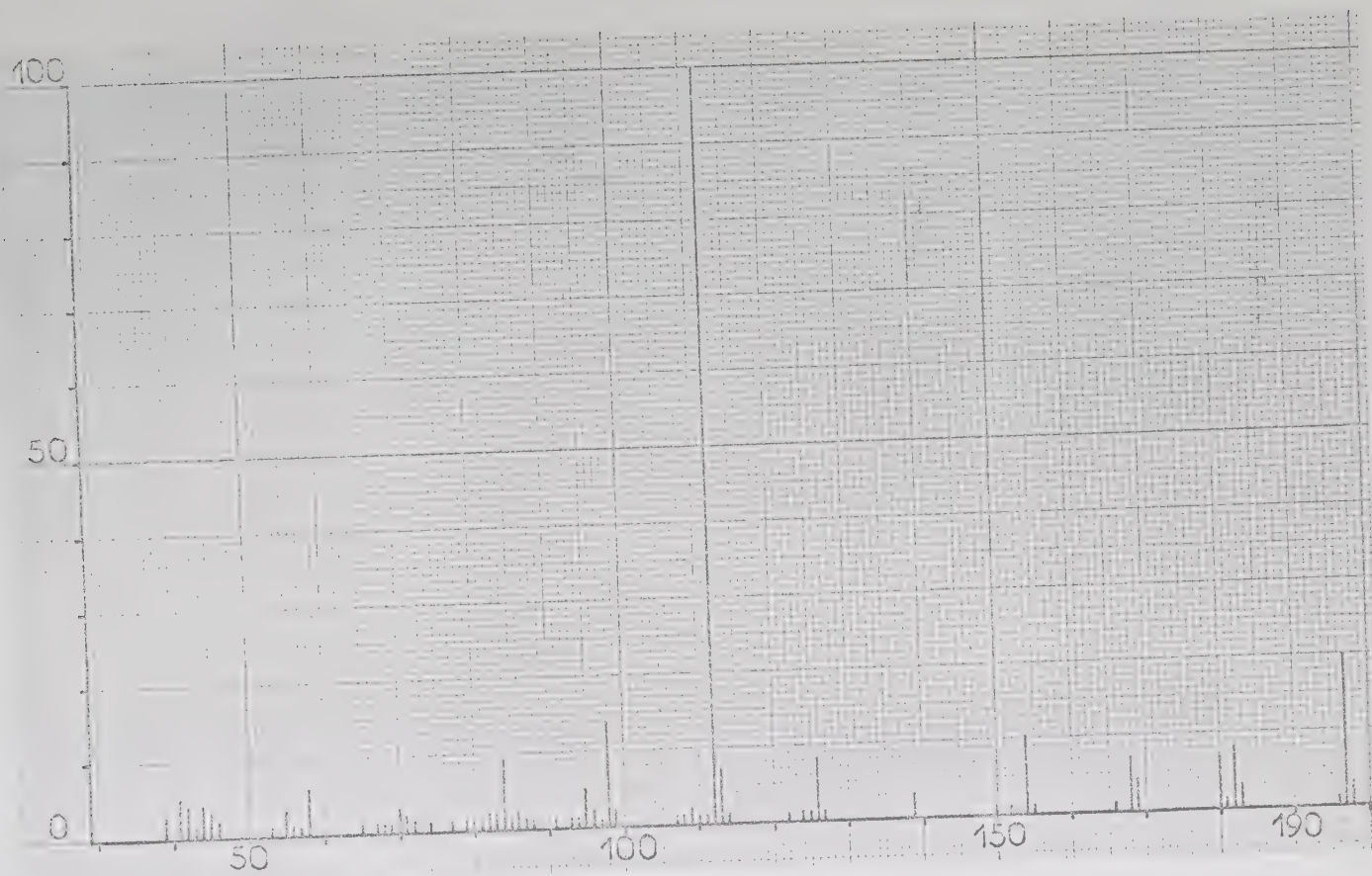


Figure IO8. Endo-diméthylamino-2 endo-bornanol-3

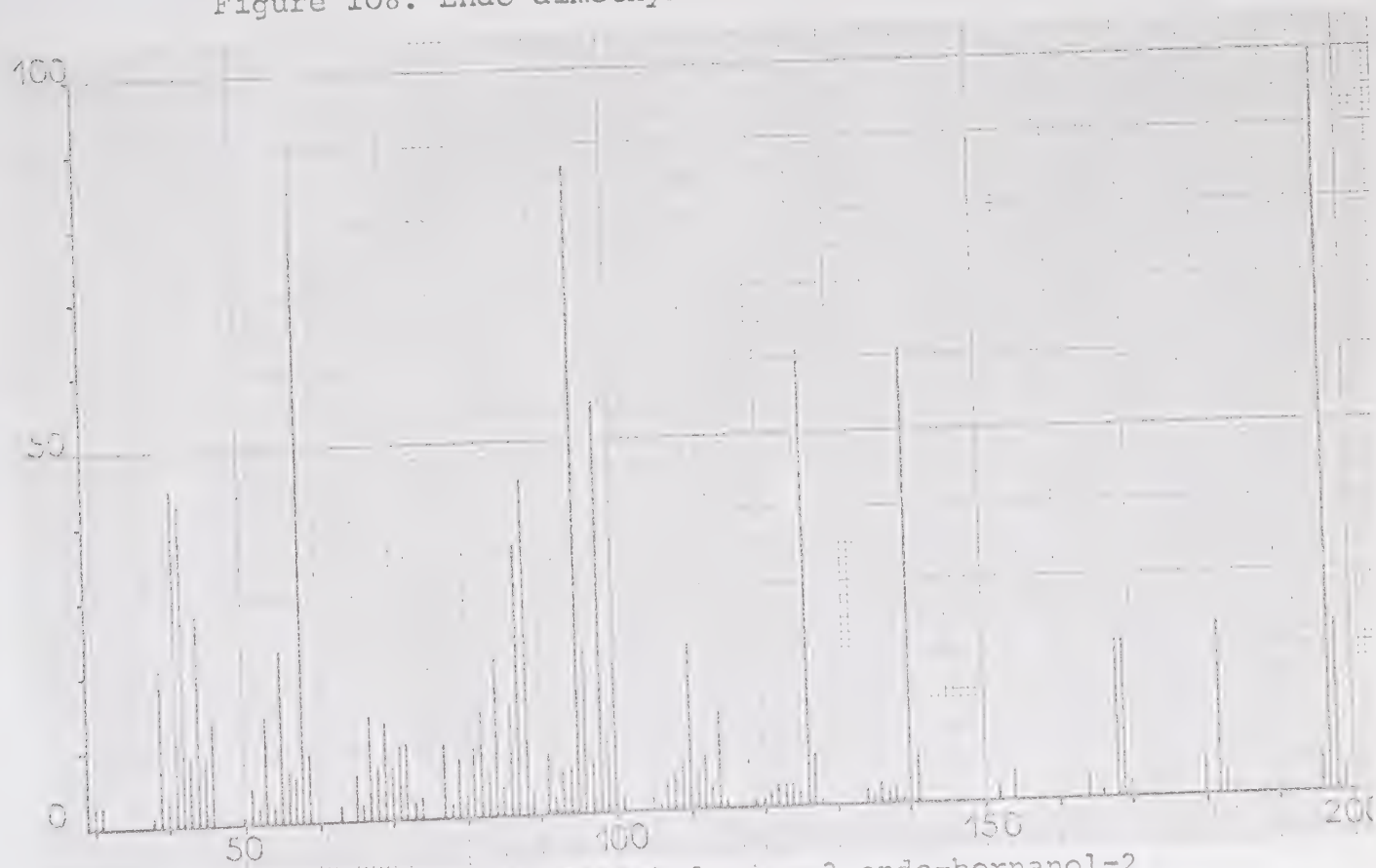


Figure IO9. Endo-diméthylamino-3 endo-bornanol-2

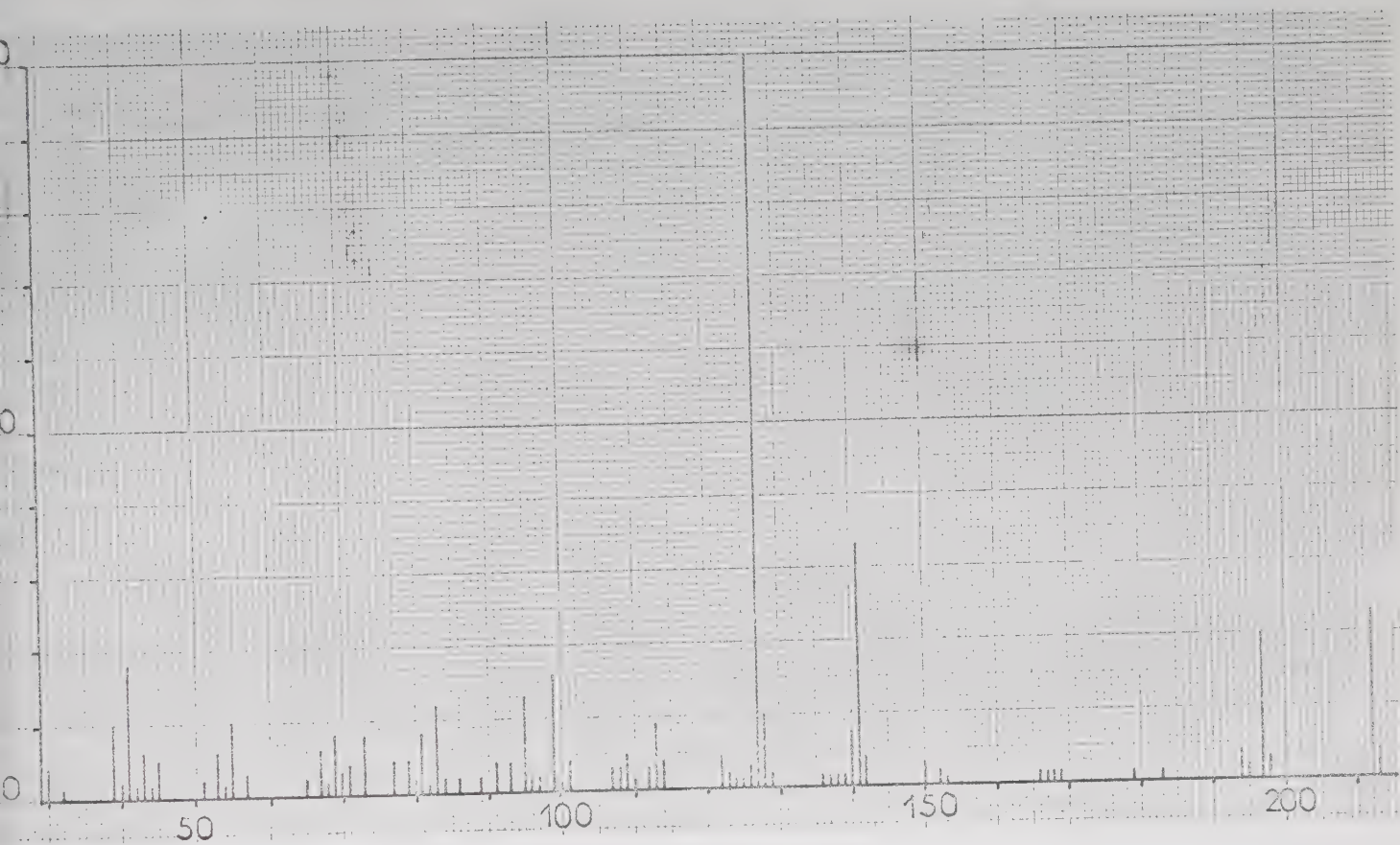


Figure II0. Ethylènedioxy-3 exo-bornanol-2

B/ OXAZOLIDINES.

Les seules études d'oxazolidines par spectrographie de masse ont été effectuées par LONGEVIALLE (36,102,103) sur des produits stéroïdiques. Ces dérivés se comportent différemment des amino-alcools correspondants. En effet la rupture principale ne se fait plus entre les carbones C-2 et C-3. De plus il apparaît que contrairement aux amino-alcools, la charge positive peut être retenue aussi bien par l'azote que par l'oxygène. Comme le montrent les spectres suivants (fig. III et II2), quel que soit le type d'oxazolidine (-2,3 ou -3,2), les pics les plus importants sont les mêmes. La fragmentation est donc la même. Cependant on observe des différences au niveau des intensités relatives des pics. Elles découlent d'une stabilisation préférentielle de la charge positive sur l'atome d'azote.

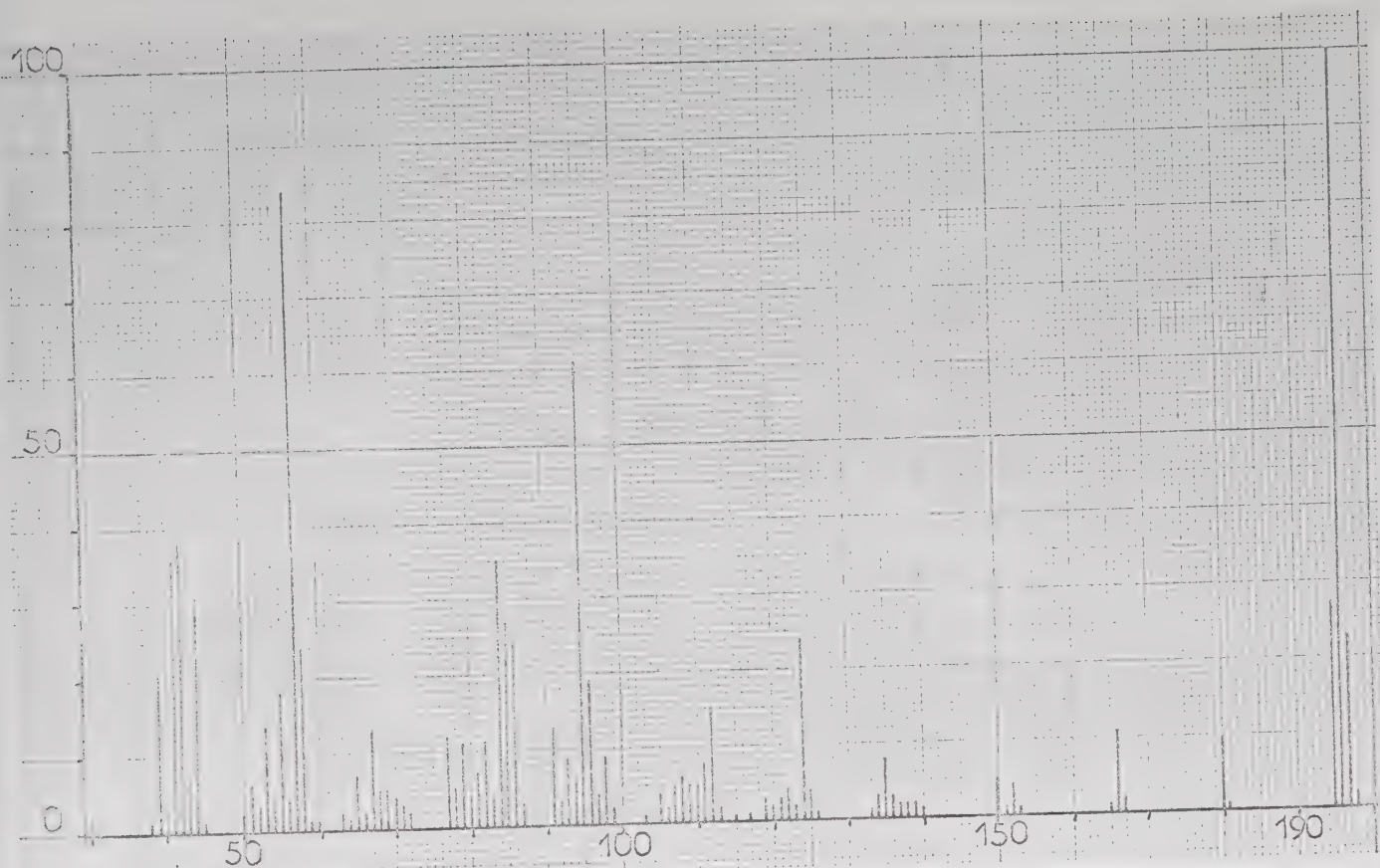


Figure III. Oxazolidine endo-endo (azote en -2, oxygène en -3) 25.

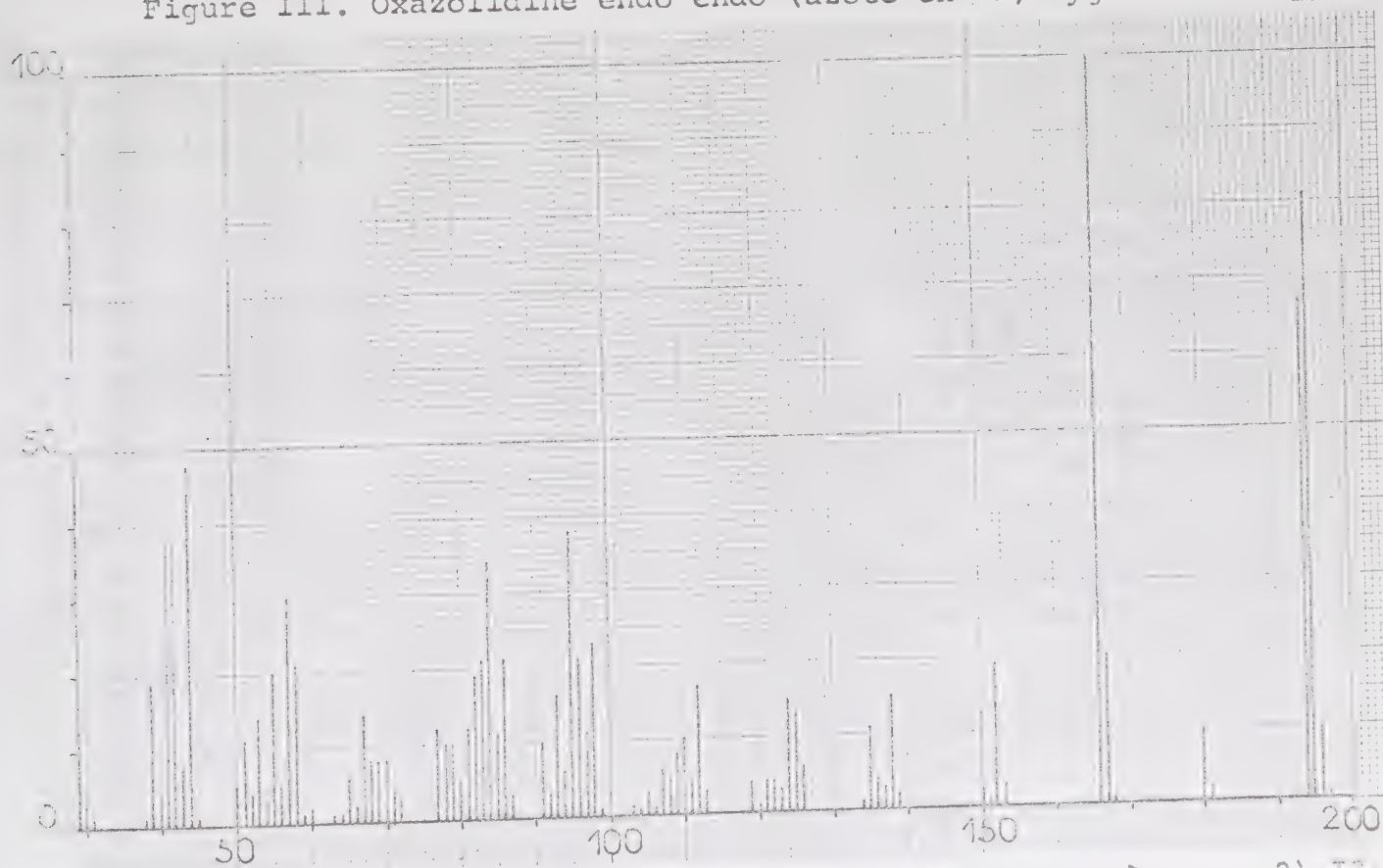


Figure II2. Oxazolidine endo-endo (azote en -3, oxygène en -2) 13.

Dans certains schémas de fragmentation ci-après, nous remplacerons dans le cycle oxazolidinique les hétéroatomes O et N par X pour montrer que seule la position de la charge caractérise l'ion formé.

Nous ne reviendrons pas sur les mécanismes de fragmentation conduisant aux ions carbures, ils sont identiques à ceux décrits pour les dérivés monosubstitués et disubstitués.

Le classement des fragmentations conduisant aux ions portant la charge sur l'hétéroatome sera effectué en fonction des mécanismes conduisant à ces ions. Toutefois nous donnons d'abord le type de fragmentation le plus caractéristique des oxazolidines, il correspond à la formation d'un ion $M-I^+$ (m/e 195).

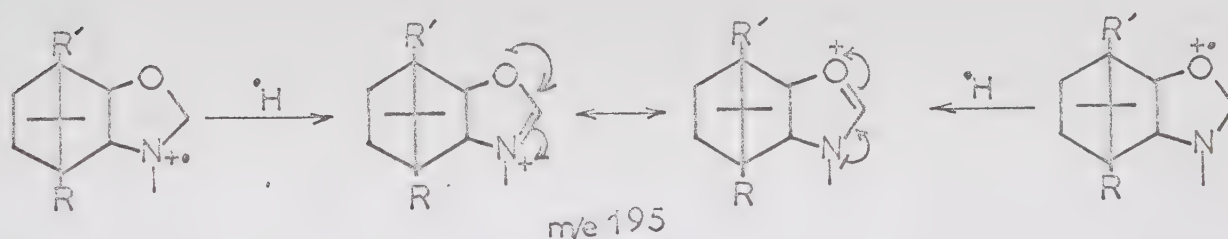


Schéma II3

Comme l'indique le schéma II3, la formation de l'ion m/e 195 peut être expliquée par l'élimination d'un hydrogène du cycle oxazolidinique, les deux hétéroatomes assurant ensemble une bonne stabilisation de la charge.

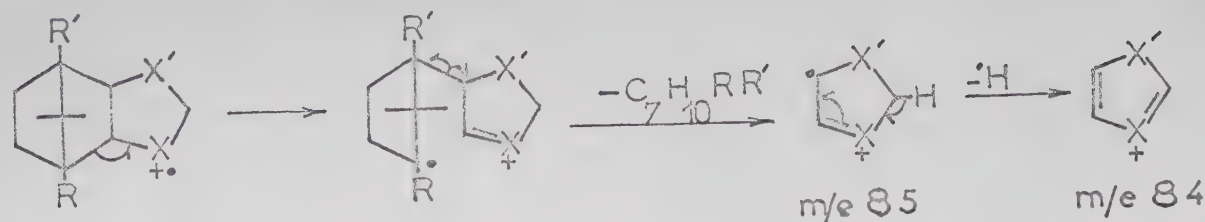
a/Rupture entre C-I et C-2 ou C-3 et C-4.

Ce type de coupure est très important dans les oxazolidines. Il conduit à un grand nombre d'ions de forte abondance relative.

- Rupture entre C-I et C-2 ou C-3 et C-4, sans migration de proton.

Par un mécanisme simple, les oxazolidines conduisent

sans réarrangement de proton, à des fragments (m/e 84 et 85) assez importants (environ 30% du pic de base).



X et X'=O et N-Me ($X \neq X'$)

R et R'=Me et H ($R \neq R'$)

Schéma II4

Notons que ce mécanisme est identique à celui proposé pour les bornanes monosubstitués (cf. page 69), et pour les aminobornanols (cf. page 95).

- Rupture entre C-1 et C-2 ou C-3 et C-4, avec migrations de protons.

Comme dans la majorité des cas étudiés précédemment, les fragments obtenus après la rupture initiale donnent lieu à des réarrangements, avec migrations de protons. Les schémas ci-après permettent d'interpréter les principaux ions obtenus.

Le premier type d'ion est caractéristique des oxazolidines puisque nous ne l'avons pas trouvé dans d'autres bornanes substitués. Les deux étapes principales sont classiques. En effet la migration du proton (H-5 ou H-6) et la rupture entre C-1 et C-2 ou C-3 et C-4 sont des mécanismes que nous avons envisagés plusieurs fois précédemment.

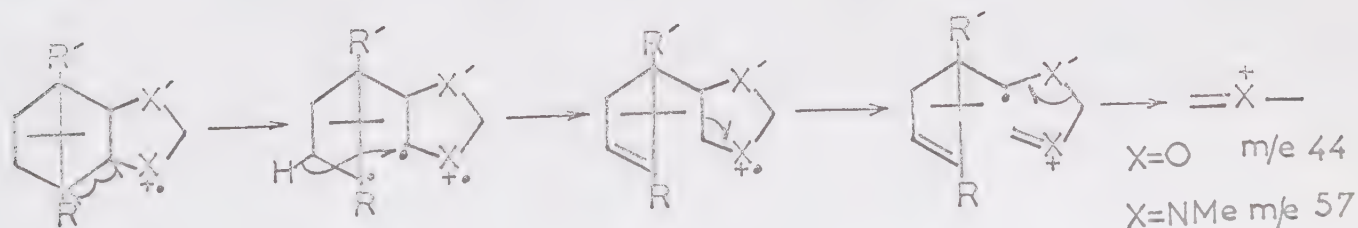
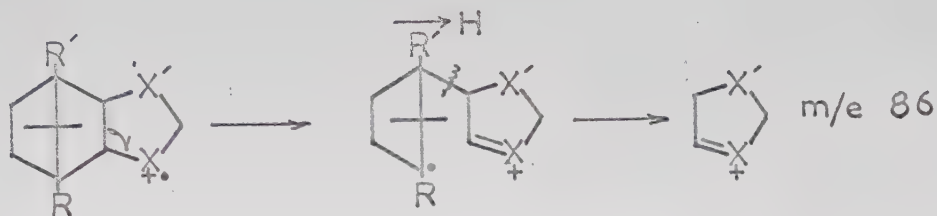


Schéma II5

Le mécanisme suivant (schéma II6) conduisant aux ions m/e 124 et 138 est également connu, et nous l'avons déjà noté dans les bornanes monosubstitués (cf. page 72) et disubstitués (cf. page 95).



X et X'=O et N-Me ($X \neq X'$)

Schéma II6

Les trois derniers mécanismes (schémas II7 et II8) sont aussi connus. En effet ils mettent en oeuvre des intermédiaires réactionnels conduisant à des ions dont la structure a déjà été donnée (cf. pages 68, 71, 73, 94).

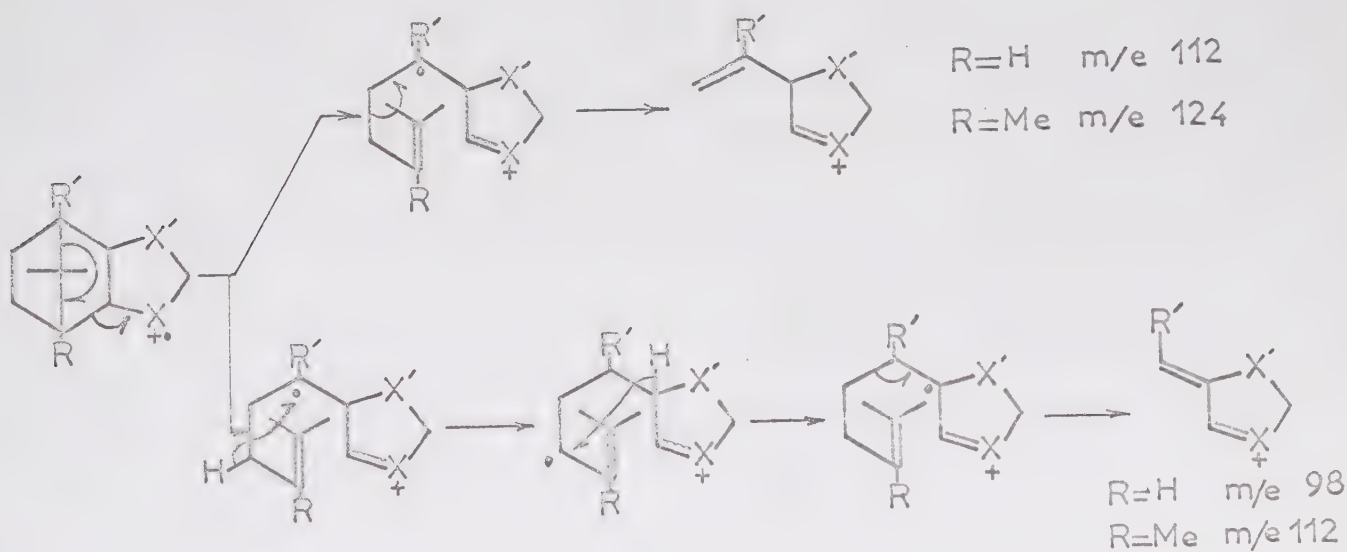


Schéma II7

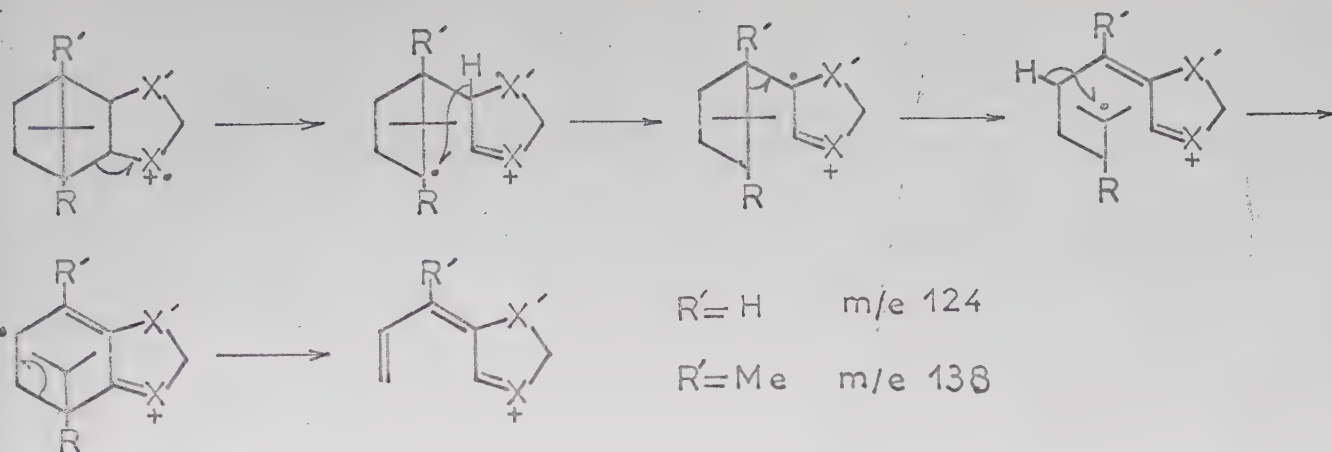


Schéma II8

En conclusion nous noterons que mis à part les deux types d'ions caractéristiques ($M-I^+$, et $m/e \ 44, 57$), les oxazolidines se comportent en spectrographie de masse comme les autres dérivés du bornane, déjà étudiés. En effet plusieurs mécanismes de fragmentation sont identiques. Toutefois l'interprétation des spectres ne peut être effectuée qu'en admettant que l'oxygène peut porter la charge. Ce point est caractéristique de ces produits.

b/ Rupture entre C-2 et C-3, élimination de CHO.

Cette élimination est très particulière puisqu'elle fait appel à un mécanisme nécessitant deux impératifs inhabituels dans les oxazolidines. A savoir: rupture entre C-2 et C-3, et stabilisation de la charge uniquement par l'azote.

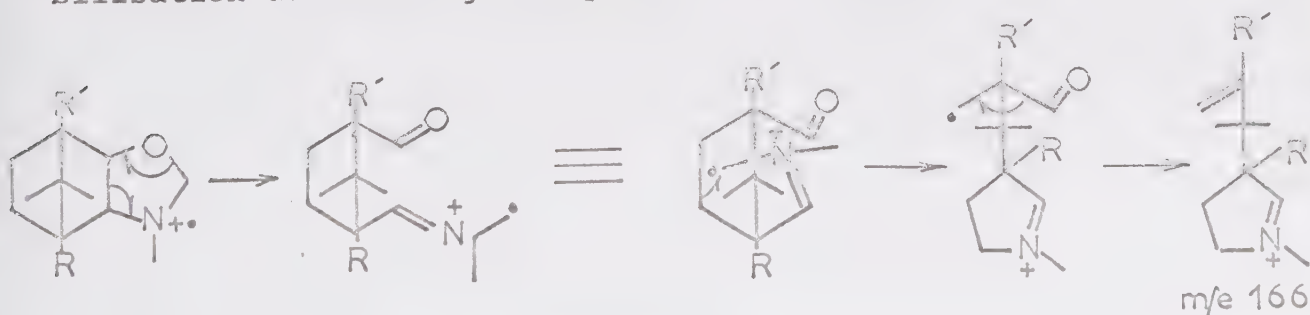


Schéma II9

Comme nous l'avons remarqué pour les amino-bornanols un même mécanisme conduit quelquefois, selon la position de la charge, à des fragments dont l'abondance relative est très différente. C'est ce que nous observons ici, puisque l'amine en 3 conduit au pic de base, alors que son isomère en position 2, ne conduit qu'à 11% du pic de base.

C/ CONCLUSION.

En ce qui concerne la possibilité de déterminer la stéréochimie des substituants par spectrographie de masse, on doit faire certaines remarques.

Plusieurs auteurs (99 et réf.incluses) ont prétendu (en série stéroïdique en particulier), qu'il était possible de distinguer des alcools isomères en comparant les intensités des pics $(M-H_2O)^+$.

En série bicyclo(2,2,1)heptane, DIMMEL et WOLINSKY ont montré qu'il était très difficile de différencier deux stéréoisomères (76).

Pour notre part, nous avons étudié systématiquement un grand nombre de composés stéréoisomères (amino-bornanols et oxazolidines en particulier), sans mettre en évidence des différences notables.

Il semble donc que dans cette optique là, la spectrographie de masse ne soit pas d'une grande efficacité, et elle doit être utilisée avec beaucoup de circonspection.

Par contre, nous avons mis en évidence un certain nombre de mécanismes intervenant aussi bien pour les bornanes monosubstitués que disubstitués. L'étude des fragments obtenus nous a permis de localiser la position du substituant portant la charge. Donc si la spectrographie de masse ne permet pas de déterminer la stéréoisométrie, elle se révèle un moyen de choix pour préciser l'isométrie de position.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

Les points de fusion ont été pris en capillaire, sur l'appareil du Dr. TOTTOLI. Ils ne sont pas corrigés.

Les spectres de R.M.N. ont été pris avec un appareil VARIAN A60, les études spéciales ont été réalisées sur un VARIAN HA100. Sauf indication particulière, le solvant est CDCl_3 , la référence interne étant le TMS. Les déplacements chimiques sont repérés par le paramètre δ , en valeurs de 10^{-6} .

Les spectres I.R. ont été enregistrés sur les PERKIN - ELMER 221 et 257.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectrographe C.E.C. 21-110 par introduction directe, sous accélérations électroniques de 75 eV. La température de la source étant de 100°C.

Les analyses ont été effectuées au laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S., à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier.

La synthèse des bornanes monosubstitués en position 2 ou 3 est connue. On pourra la trouver aux références correspondantes dans les tableaux 5 et 7, pages 21 et 23.

La synthèse des bornanones, des oximes correspondantes, de la bornane dione-2,3 et des hydroximino bornanones a été donnée précédemment (A.DANIEL, Thèse de Spécialité de Chimie, Montpellier, 1967) (1).

ENDO-AMINO-3 BORNANONE-2 7

Ce produit a été préparé selon la technique de DUDEN et PRINSKOW (10). A une solution agitée de 27g d'hydroximino-3 bornanone-2, dans 300ml d'eau et 150ml d'acide acétique, sont ajoutés par petites fractions 54g de zinc pulvérulent. Le mélange est porté à 80° pendant deux heures, et l'excès de zinc éliminé par filtration. La solution est alors diluée avec 200ml d'eau, alcalinisée à la soude 80% jusqu'à disparition de l'hydroxyde de zinc, et extraite à l'éther. La phase organique séchée sur sulfate de sodium est filtrée et concentrée. Le barbotage d'acide chlorhydrique anhydre dans la solution étherée permet d'isoler par filtration l'aminocétone sous forme de chlorhydrate. La recristallisation de ce dernier est effectuée dans un mélange éthanol-éther. L'amino-cétone n'est pas conservée sous forme de base car elle dimérise en dihydro-camphènepyrazine.

Caractéristiques physiques.

Fusion avec décomposition } 234-236° (litt.223-225) (10)
du chlorhydrate

Picrate F=191° (litt.191°) (10)

Spectres I.R.

-du chlorhydrate, en pastille KBr

C=O 1760cm⁻¹

NH₃ 1600cm⁻¹

- de la base, dans CHCl₃

C=O 1743cm⁻¹

NH 3320,3385cm⁻¹

Spectre de R.M.N. du chlorhydrate dans D₂O

CH ₃ -8,9,10	singulets à des champs plus forts de 219,227,225 Hz par rapport à H ₂ O.
H-3x	doublet élargi (J3x-4=5, J3x-5x=1Hz) à des champs plus forts de 39,0 Hz par rapport à H ₂ O.

ENDO-AMINO-2 BORNANONE-3 19

Ce produit a été préparé selon la technique de BREDT et PERKIN(11) A une solution agitée de 6g d'hydroximino-2 bornanone-3 dans 40ml de soude 20% sont ajoutées par petites fractions 7,5g de zinc pulvérulent. Le mélange est encore agité une heure, et l'excès de zinc éliminé par filtration. On extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée. Le barbotage d'acide chlorhydrique anhydre permet d'isoler par filtration l'amino-cétone sous forme de chlorhydrate. Ce dernier est purifié par recristallisation dans un mélange alcool-éther. L'amino-cétone n'est pas conservée sous forme de base car elle dimérise en épidihydrocamphènepyrazine.

Caractéristiques physiques.

Fusion avec décomposition } 250° (litt. décomposition à 250°) (11)
du chlorhydrate

Spectres I.R.

-du chlorhydrate en pastille KBr

C=O 1760cm⁻¹

NH₃ 1592cm⁻¹

-de la base dans CHCl₃

C=O 1745cm⁻¹

NH 3320,3385cm⁻¹

Spectre de R.M.N. du chlorhydrate dans D₂O

CH₃-8,9,10 singulets à des champs plus forts de 231,229,222 Hz par rapport à H₂O.

H-2x singulet élargi (J2x-6x=1,5Hz) à des champs plus forts de 53,5Hz par rapport à H₂O.

N-METHYL ENDO-AMINO-3 BORNANONE-2 3

A une solution de 10g de bornane diène-2,3 dans 50ml d'éthanol anhydre, on ajoute 30ml de monométhylamine liquide (-7°). On laisse revenir le mélange à température ambiante puis on porte à reflux pendant 30 minutes. Après avoir laissé reposer une nuit, l'alcool est concentré sous vide. Le produit brut ainsi obtenu est hydrogéné dans sa solution alcoolique en présence de nickel Raney, à pression atmosphérique. Le mélange hydrogéné est filtré sur celite puis concentré à sec sous vide. La solution aqueuse du perchlorate de l'amino-cétone est extraite à l'éther pour éliminer les produits neutres, en particulier la bornane diène n'ayant pas réagi. Le produit est purifié par recristallisation du perchlorate ou du chlorhydrate.

Caractéristiques physiques.

Perchlorate F=175-178° (litt. 179-181°) (23)

Chlorhydrate F=235-237° (litt. 228) (11)

Spectre I.R. de la base dans CHCl_3

C=O	1743 cm^{-1}
N-CH ₃	2797 cm^{-1}

Spectre de R.M.N.

CH ₃ -8,9,10	singulets à 0,90; 0,90; 1,01
H-3x	douplet à 3,18 (J3x-4=4,8Hz, J3x-5x=0,5Hz)
N-CH ₃	singulet à 2,40

N-DIMETHYL ENDO-AMINO BORNANONES 5 et 17

3g de chlorhydrate d'amino-cétone (19,16,7,4) sont dissous dans 4ml d'eau. On ajoute alors goutte à goutte 3ml de soude 40%. Le mélange est agité et chauffé à 65°. 3ml de sulfate de méthyle sont alors ajoutés lentement. L'agitation et le chauffage sont prolongés pendant 2 heures. La solution est extraite à l'éther, la phase étherée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. On récupère ainsi 2,1g d'amino-cétone diméthylée, qui est purifiée par recristallisation de son chlorhydrate.

- Endo-diméthylamino-3 bornanone-2 5

Chlorhydrate F=239-240° (litt. 220-222) (11), (litt. 251°) (25a)

Spectre I.R.

C=O	1743 cm^{-1}
-----	-----------------------

N-CH₃ 2778,2825cm⁻¹

Spectre de R.M.N.

CH₃-8,9,10 singulets à 0,87;0,87;0,99

H-3x doublet à 2,40 (J3x-4=4,8, J3x-5x=0,5Hz)

N-CH₃ Singulet à 2,33

- Endo-diméthylamino-2 bornanone-3 17

Chlorhydrate F=226-227°

Analyse C₁₁H₂₀ONCl=217,5

%Calc.	C 60,68	H 9,19	O 7,35	N 6,43
%Tr.	60,49	9,25	7,18	6,52

Spectre I.R.

C=O 1744cm⁻¹

N-CH₃ 2790,2835cm⁻¹

Spectre de R.M.N.

CH₃-8,9,10 singulets à 0,91;0,94;1,04

H-2x singulet élargi à 2,61 (J2x-6x=1Hz)

N-CH₃ singulet à 2,43

HYDROXIMINO-ENDO-BORNANOLS 36 et 45

A une solution agitée de 11g de bornane dione-2,3 dans 15ml d'acide acétique on ajoute 80ml d'eau à 60°. Au mélange porté à 80° sont ajoutées de petites fractions de poudre de zinc, jusqu'à disparition de la couleur jaune. Le zinc est filtré de la solution chaude. Les endo-hydroxy bornanones précipitent par refroidissement. Après une première filtration à froid, la solution aqueuse est saturée avec du chlorure de sodium, ce qui permet de précipiter le reste des endo-hydroxy bornanones. On récupère 10,4g d'un mélange équi-moléculaire d'endo-hydroxy-3 bornanone-2 45 et d'endo-hydroxy-2 bornanone-3 35.

A une solution de 10g de mélange précédent dans 27ml de méthanol, on ajoute successivement, 13g de chlorhydrate d'hydroxylamine, 14,5g d'acétate de sodium, 33ml d'eau. Ce nouveau mélange est porté à reflux pendant une heure, neutralisé avec du carbonate de sodium, puis extrait à l'éther. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, puis évaporée à sec sous vide. On

obtient une huile visqueuse contenant 3 hydroximino-alcools. L'hydroximino-2 endo-bornanol-3 45 et le mélange des hydroximino-3 syn et anti endo-bornanol-2 36.

Par chromatographie sur colonne d'alumine avec un mélange de 80% d'éther de pétrole et 20% d'éther comme éluant, on isole en tête 45, et dans les queues le mélange syn et anti de 36.

-Hydroximino-2 endo-bornanol-3 46

F=54-55°

Analyse $C_{10}H_{17}O_2N=183,24$

%Calc.	C 65,54	H 9,35	O 17,46
%Tr.	65,43	9,41	17,38

Spectre I.R.

OH libre	bande élargie à 3590cm^{-1}
OH lié	bande large centrée à 3290cm^{-1}
C-O	$1060, 1085\text{cm}^{-1}$
N-O	918cm^{-1}

Spectre de R.M.N.

CH_3 -8,9,10	singulets à 0,83; 0,97; 0,97.
H-3x	doublet élargi à 4,88 ($J_{3x-4}=4,8, J_{3x-5x}=0,5\text{Hz}$)

- Hydroximino-3 endo-bornanol-2 36

Nous n'avons pas séparé les isomères syn et anti. Nous donnons ici les caractéristiques d'un mélange contenant 40% de produit dans lequel l'oxime est syn par rapport à l'hydroxyle en position 2, et 60% dans lequel elle est anti.

F=130-131°

Analyse $C_{10}H_{17}O_2N=183,24$

%Calc.	C=65,54	H 9,35	O 17,46
%Tr.	65,40	9,28	17,52

Spectre I.R.

OH libre	bande élargie à 3590cm^{-1}
OH lié	bande large centrée à 3290cm^{-1}
C-O	1069cm^{-1}
N-O	928 et 965cm^{-1} (intensité variant avec le % de chacun des isomères dans le mélange)

Spectres de R.M.N.

- produit syn

CH₃-8,9,10

singulets à 0,82;0,91;0,95.

H-2x

singulet élargi à 4,45 (J2x-6x=1Hz)

H-4

doublet élargi à 2,41 (J5x-4=3,8Hz)

- produit anti

CH₃-8,9,10

singulets à 0,82;0,91;0,95.

H-2x

singulet élargi à 4,22

H-4

doublet élargi à 2,96

HYDROXIMINO-3 EXO-BORNANOL-2 34

Ce produit a été obtenu par la méthode de BAKER (21). L'oximation de 33 dans les mêmes conditions que celles de 35 ou 45 conduit au mélange des hydroximino-3 syn et anti exo-bornanol-2.

Nous n'avons pas séparé les isomères syn et anti. Nous donnons ici les caractéristiques d'un mélange contenant 45% de produit dans lequel l'oxime est syn par rapport à l'hydroxyle en position 2, et 55% dans lequel l'oxime est anti.

Fusion 155-156° (litt. 157 -158°) (25b)

Spectre I.R. (CCl₄)

OH libre bande élargie à 3590cm⁻¹

OH lié bande très large centrée à 3310cm⁻¹

C-O 1088cm⁻¹

N-O 930cm⁻¹

Spectres de R.M.N.

- produit syn

CH₃-8,9,10

singulets à 0,88;0,99;1,09

H-2n

singulet à 4,27

H-4

doublet élargi à 2,32 (J5x-4=3,5Hz)

- produit anti

CH₃-8,9,10

singulets à 0,88;0,99;1,07

H2n

singulet à 3,95

H-4

doublet élargi à 3,01

ENDO-ISOPROPYL-3 BORNANONE-2 50

Ce produit a été synthétisé selon la méthode de BURGSTAHLER et STRUBLE (110), par action de l'iodure de méthylmagnésium sur la chlorométhylène-3 bornanone-2. Il a été purifié par chromatographie sur colonne d'alumine.

Caractéristiques physiques.

Eb= 74-78°/1mm (litt. I32-I34/25mm) (110)

Spectres I.R.

C=O	I728cm ⁻¹ dans le chloroforme
	I745cm ⁻¹ dans le tétrachlorure de carbone

Spectre de R.M.N.

Isopropyle doublet à 0,84;0,92 (J=7,5Hz)

Méthyles singulets à 0,87;0,89;0,98

DIMETHYL-3,3 BORNANONE-2 49 et METHYL-3 BORNANONE-2

Ces deux produits ont été obtenus par méthylation du camphre en milieu basique, avec l'iodure de méthyle selon la méthode de HALLER et BAUER (111). Par action du chlorure de semicarbazide sur le mélange des deux cétones, on obtient d'une part, la semicarbazone du monométhylcamphre, alors que le diméthylcamphre ne réagit pas. On isole la semicarbazone solide qui est recristallisée dans l'alcool. Par action de l'acide oxalique en présence d'eau, la semicarbazone redonne la méthyl-3 bornanone-2. La phase liquide obtenue lors de la formation de la semicarbazone est la diméthyl-3,3 bornanone-2.

-

- Diméthyl-3,3 bornanone-2

Eb= 105°/10mm (litt. 108° sous 10mm) (111)

Ne donne ni oxime, ni semicarbazone.

Spectre I.R.

C=O	I734cm ⁻¹
-----	----------------------

Spectre de R.M.N.

CH ₃ -10	singulet à 1,20
CH ₃ -8	singulet à 0,91
CH ₃ -9	singulet à 0,88

CH₃-3x singulet à 1,04
CH₃-3n singulet à 1,01

- Méthyl-3 bornanone-2

F= 40° (litt.38°) (112)

Eb=218° (litt.221°) (112)

Semicarbazone F=193-194°

Spectre I.R.

C=O 1732cm⁻¹

HYDROXIMINO-2 METHYL-3 BORNANE

Ce produit a été obtenu par oximation de la cétone correspondante.

F=97,5-98,5°

Eb=140°/10mm (I34-I35°/11mm) (111)

Spectre I.R.

OH libre 3590cm⁻¹
OH lié 3280cm⁻¹
N-O 925cm⁻¹

Spectre de R.M.N.

CH₃-10 singulet à 0,81
CH₃-8,9 singulets à 0,93,0,93
CH₃-3n doublet à 1,19,1,31 (J=7Hz)
H-3x multiplet à 2,93 (J3x-CH₃=7Hz, J3x-4=4Hz, J3x-5x=1Hz)

METHODE GENERALE DE REDUCTION A L'HYDRURE D'ALUMINIUM LITHIUM

Une solution de produit p dans l'éther est ajoutée à un excès d'hydrure d'aluminium lithium en suspension dans l'éther. Le mélange est agité à température ambiante ou porté à reflux. L'hydrure est détruit par une solution de soude à 10%. Le mélange réactionnel est filtré, le précipité blanc est lavé à l'éther. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, puis évaporée à sec sous vide.

Les amino-alcools sont purifiés soit par recristallisation de la base dans le pentane lorsqu'elle est solide, soit par recristallisation du picrate ou du chlorhydrate respectivement dans l'alcool et l'eau et l'alcool et l'éther.

- ENDO-AMINO-3 ENDO-BORNANOL-2 11

P est l'endo-amino-3 bornanone-2 7 ou l'hydroximino-3 endo-bornanol-2 36. Le mélange a été agité une nuit à reflux.

F=165-166° (litt.166,172) (6,25b)

Chlorhydrate F=283-284°

Picrate F=225-227°

Spectre I.R.

OH	dilution dans CCl ₄	3425-3343cm ⁻¹
C-O		1067,1095cm ⁻¹
NH		1626cm ⁻¹

- EXO-AMINO-2 EXO-BORNANOL-3 4I

P est l'hydroximino-2 bornanone-3 18. Le mélange est agité une nuit à reflux.

F=184-186°

Picrate F=202-204° avec décomposition

Analyse C₁₀H₁₉ON=169,26

%Calc.	C 70,96	H 11,32	O 9,45	N 8,28
%Tr.	71,36	11,39	9,70	8,31

Spectre I.R.

OH	dilution dans CCl ₄	3430,3350cm ⁻¹
C-O		1055,1087cm ⁻¹
NH		1620cm ⁻¹

- EXO-AMINO-3 EXO-BORNANOL-2 27

P est l'hydroximino-3 bornanone-2 6 ou l'hydroximino-3 exo-bornanol-2 34. Le mélange est porté à reflux une nuit.

F=196-198° (litt.196°,199°) (25a,25b)

picrate, fusion avec décomposition à 216-218°

Analyse $C_{10}H_{19}ON=169,26$

%Calc.	C 70,96	H 11,32	O 9,45	N 8,28
%Tr.	71,10	11,15	9,73	8,35

Spectre I.R.

OH	dilution dans CCl_4	$3415,3325cm^{-1}$
C-O		$1060,1095cm^{-1}$
NH		$1618cm^{-1}$

-ENDO-AMINO-2 ENDO-BORNANOL-3 23

P est l'endo-amino-2 bornanone-3 19 ou l'hydroximino-2 endo-bornanol-3 46. Le mélange est agité une nuit à reflux.

F=196-197°

Chlorhydrate F=267-268°

Analyse $C_{10}H_{19}ON=169,26$

%Calc.	C 70,96	H 11,32	O 9,45	N 8,28
%Tr.	70,70	11,42	9,67	8,37

Spectre I.R.

OH	dilution dans CCl_4	$3414,3338cm^{-1}$
C-O		$1080cm^{-1}$
NH		$1610cm^{-1}$

-ENDO-METHYLAMINO-3 ENDO-BORNANOL-2 12

P est l'endo-méthylamino-3 bornanone-2 4. Le mélange est agité une nuit à reflux.

Caractéristiques physiques, voir dans la méthode générale de synthèse des N-méthylamino-bornanols.(p.125).

-ENDO-DIMETHYLAMINO-3 ENDO-BORNANOL-2 14

P est l'endo-diméthylamino-3 bornanone-2 5. La réaction a été effectuée avec une heure de reflux dans le THF, ou trois heures de reflux dans l'éther.

Caractéristiques physiques, voir dans la méthode générale de synthèse des N-diméthylamino-3 bornanols-2.(p.129)

- ENDO-DIMETHYLAMINO-2 ENDO-BORNANOL-3 26

P est l'endo-diméthylamino-2 bornanone-3 17; La réduction a été effectuée avec une heure de reflux dans le THF, ou trois heures de reflux

dans l'éther.

Caractéristiques physiques, voir dans la méthode générale de synthèse des diméthylamino-bornanols.

-DIMETHYL-3,3 BORNANOL-2

P est la diméthyl-3,3 bornanone-2 49. La réduction a été effectuée avec une heure d'agitation à température ambiante.

Les caractéristiques suivantes sont celles d'un mélange de 90% d'isomère exo et 10% d'isomère endo.

Eb=115/15mm

3,5-dinitrobenzoate F= 168-169°

Analyse $C_{12}H_{22}O=182,30$

%Calc.	C 79,06	H 12,16
%Tr.	79,15	12,28

Spectre I.R.

OH libre	3620cm ⁻¹
OH lié	3450cm ⁻¹
C-O	1048,1078cm ⁻¹

Spectre de R.M.N.

CH ₃ -9,10	singulet à 0,86
CH ₃ -8	singulet à 1,01
CH ₃ -3x	singulet à 1,22
CH ₃ -3n	singulet à 1,16
H-2n	singulet très fin à 3,29

-ISOPROPYL-3 BORNANOL-2

P est l'isopropyl-3 bornanone-2. La réduction a été effectuée avec une heure d'agitation à température ambiante.

Les caractéristiques suivantes sont celles d'un mélange de 25% d'isomère exo et 75% d'isomère endo.

Liquide huileux d'odeur camphrée.

Analyse $C_{13}H_{24}O=196,32$

%Calc.	C 79,53	H 12,32
%Tr.	79,41	12,40

Spectre I.R. (CCl₄)

OH libre	3640cm ⁻¹
C-O	1042, 1058cm ⁻¹

Spectre de R.M.N.

Région des méthyles très complexe.

-Isomère cis endo-endo

H-2x doublet élargi à 3,68. (J_{2x-3x}=7,8, J_{2x-6x}=1Hz)

-Isomère trans exo-endo

H-2n massif à 3,08. Largeur à mi-hauteur 5Hz

-AMINO-3 BORNANE

P est l'hydroximino-3 bornane. Les caractéristiques sont celles d'un mélange contenant 80% d'isomère exo et 20% d'isomère endo.

Chlorhydrate F=310° (319° pour l'exo pur, 335° pour l'endo pur) (45)

Spectre de R.M.N.

CH₃ singulets à 0,78; 0,82; 0,89; 1,09.

-Isomère endo

H-3x multiplet à 3,52 (J_{2x-3x}=10,2, J_{2x-3n}=4, J_{3x-5x}=4 Hz)

-Isomère exo

H-2n multiplet à 2,92 (J_{2n-3n}=9, J_{2n-3x}=5Hz)

METHODE GENERALE DE REDUCTION PAR LE SODIUM DANS L'ALCOOL.

A une solution agitée de 0,01 mole de cétone ou d'oxime (P) dans 55ml d'éthanol anhydre sont ajoutés successivement 4g de sodium, et 28ml d'éthanol anhydre. Le mélange est porté à reflux deux heures, refroidi, acidifié à l'acide chlorhydrique (5N) et évaporé à sec sous vide. Le résidu est repris par de l'eau (extrait à l'éther si le produit est une base, afin d'éliminer les produits neutres), alcalinisé à la soude 20% et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec sous vide.

Les amino-alcools sont purifiés par recristallisation

de la base dans le pentane, ou du chlorhydrate, ou du picrate.

-ENDO-AMINO-3 EXO-BORNANOL-2 8

P est l'endo-amino-3 bornanone-2 7 ou l'hydroximino-3 bornanone-2 6.

F= I92-I93° (litt. I92, I94, I90, I88°) (25a, 25b, 6, 5)

Chlorhydrate F=286-287° (litt. 285°) (25a)

Spectre I.R.

OH libre	dilution dans CCl ₄	3630cm ⁻¹
C-O		1062cm ⁻¹
NH		1581cm ⁻¹

-EXO-AMINO-3 ENDO-BORNANOL-2 37

P est l'hydroximino-3 endo-bornanol-2 36.

F=I93-I95°

Chlorhydrate F=285-287°

Analyse C₁₀H₁₉ON=I69,26

%Calc.	C 70,96	H 11,32	O 9,45	N 8,28
%Tr.	70,50	11,07	9,77	8,13

Spectre I.R.

OH libre	dilution dans CCl ₄	3622cm ⁻¹
C-O		1062cm ⁻¹
NH		1588cm ⁻¹

-ENDO-AMINO-2 EXO-BORNANOL-3 20

P est l'endo-amino-2 bornanone-3 19, ou l'hydroximino-2 bornanone-3 18.

F=I72-I73°

Chlorhydrate F=261-262°

Analyse C₁₀H₁₉ON=I69,26

%Calc.	C 70,96	H 11,32	O 9,45
%Tr.	70,70	11,40	9,62

Spectre I.R.

OH libre	dilution dans CCl ₄	3623cm ⁻¹
C-O		1045cm ⁻¹
NH		1575cm ⁻¹

- ENDO-METHYLAMINO-3 EXO-BORNANOL-2 9

P est l'endo-méthylamino-3 bornanone-2 4.

Caractéristiques physiques, voir la méthode générale de synthèse des méthylamino-bornanols.(p.126)

-ENDO-DIMETHYLAMINO-3 EXO-BORNANOL-2 10

P est l'endo-diméthylamino-3 bornanone-2 5.

Caractéristiques physiques, voir la méthode générale de synthèse des diméthylamino-bornanols.(p.128).

-ENDO-DIMETHYLAMINO-2 EXO-BORNANOL-3 22

P est l'endo-diméthylamino-2 bornanone-3 17.

Caractéristiques physiques, voir la méthode générale de synthèse des diméthylamino-bornanols.(p.128).

METHODE GENERALE DE SYNTHESE DES N-METHYLAMINO-BORNANOLS.

Un mélange de 500mg d'amino-bornanol et de 500mg de formamide est chauffé à 120° pendant 15mn, puis jeté dans l'eau, et extrait au chloroforme. La phase chloroformique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, et évaporée à sec. Le formamido-bornanol obtenu est recristallisé dans le mélange éther-pentane.

La réduction de ces formamido-bornanols dans le THF selon la méthode générale de réduction par HAL (page 119) et, avec une heure de reflux conduit à 250mg de méthylamino-bornanol.

Les bases sont purifiées par recristallisation dans le pentane lorsqu'elles sont solides, ou par recristallisation des chlorhydrates ou des picrates.

- ENDO-METHYLAMINO-3 ENDO-BORNANOL-2 12

F=87° (litt.86,5) (26,25a)

Spectre I.R.

OH	dilution dans CCl ₄	3340cm ⁻¹
C-O		1061,1091cm ⁻¹
N-Me		2805cm ⁻¹

- ENDO-METHYLAMINO-3 EXO-BORNANOL-2 9

F=69° (litt.66°) (26)

Chlorhydrate >310° (litt.>310°) (26)

Spectre I.R.

OH	dilution dans CCl ₄	3628cm ⁻¹
C-O		1065cm ⁻¹
N-Me		2803cm ⁻¹

- EXO-METHYLAMINO-3 EXO-BORNANOL-2 42

F=40-41°

Picrate F=231,5-233°,5

Analyse C₁₁H₂₉ON=183,29

%Calc.	C 72,08	H 11,55	O 8,73
%Tr.	71,90	11,68	9,00

Spectre I.R.

OH	dilution dans CCl ₄	3300cm ⁻¹
C-O		1090,1108cm ⁻¹
N-Me		2805cm ⁻¹

- EXO-METHYLAMINO-3 ENDO-BORNANOL-2 38

F=70-71°

Analyse C₁₁H₂₉ON=183,29

%Calc.	C 72,08	H 11,55	O 8,73
%Tr.	72,10	11,40	8,60

Spectre I.R.

OH libre	dilution dans CCl ₄	3625cm ⁻¹
C-O		1072,1095cm ⁻¹
N-Me		2805cm ⁻¹

- ENDO-METHYLAMINO-2 ENDO-BORNANOL-3 24

F=60,5-61°,5

Analyse C₁₁H₂₉ON=183,29

%Calc.	C 72,08	H 11,55	O 8,73
%Tr.	72,20	11,37	8,56

Spectre I.R.

OH	dilution dans CCl ₄	3325cm ⁻¹
----	--------------------------------	----------------------

C-O	1080cm ⁻¹
N-Me	2808cm ⁻¹

-ENDO-METHYLAMINO-2 EXO-BORNANOL-3 2I

F=77-78°

Chlorhydrate F > 305°

Alalyse C₁₁H₂₉ON=183,29

%Calc.	C 72,08	H 11,55	O 8,73
%Tr.	71,87	11,73	8,59

Spectre I.R.

OH	dilution dans CCl ₄	3625cm ⁻¹
C-O		1045cm ⁻¹
N-Me		2808cm ⁻¹

-EXO-METHYLAMINO-2 EXO-BORNANOL-3 42

Chlorhydrate F > 300° avec décomposition

Analyse C₁₁H₂₉ON=183,29

%Calc.	C 72,08	H 11,55	O 8,73
%Tr.	72,14	11,81	8,82

Spectre I.R.

OH	dilution dans CCl ₄	3315cm ⁻¹
C-O		1072,1095cm ⁻¹
N-Me		2805cm ⁻¹

METHODE GENERALE DE SYNTHESE DES DIMETHYLAMINO-BORNANOLS

0,1 mole d'amino-alcool (ou 0,2 mole de méthylamino-alcool) est dissoute à froid dans 6ml d'acide formique 98%, puis 6ml de formaldéhyde sont ajoutés. La solution est portée à 95° pendant 3mn. Il se produit alors un dégagement gazeux. On arrête le chauffage jusqu'à ce que ce dégagement soit terminé (10mn environ). La solution est alors portée à 95° pendant 12 Heures.

La solution refroidie est acidifiée à l'acide chlorhydrique (5N), évaporée à sec sous vide. Le solide est repris par l'eau et extrait à l'éther, pour éliminer les produits neutres. La phase

aqueuse est alcalinisée à la soude, puis extraite à l'éther. La phase étherée est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, évaporée à sec sous vide.

Les produits trans donnent les amino-alcools diméthylés, alors que les produits cis conduisent aux oxazolidines. La chromatographie sur colonne de silice avec comme éluant le mélange éther de pétrole (80%), éther (20%) permet de séparer facilement ces deux types de produits. Les oxazolidines beaucoup moins polaires, sont obtenues dans les fractions de tête de la chromatographie.

A/ DIMETHYLAMINO-BORNANOLS TRANS.

-ENDO-DIMETHYLAMINO-3 EXO-BORNANOL-2 10

F=100° (litt. 106,105°) (25a) (25b)

Picrate F=190-192°

Spectre I.R.

OH	dilution dans le tétrachloréthylène	3615cm ⁻¹
C-O		1069,1045cm ⁻¹
N-Me		2828,2870cm ⁻¹

-EXO-DIMETHYLAMINO-3 ENDO-BORNANOL-2 39

F=61,5-62°, 5

Analyse C₁₂H₂₃ON=197,31

%Calc.	C 73,04	H 11,75	O 8,11	N 7,10
%tr.	72,99	11,69	8,56	7,12

Spectre I.R.

OH	dilution dans le tétrachloréthylène	3625cm ⁻¹
C-O		1052cm ⁻¹
N-Me		2834,2788cm ⁻¹

- ENDO-DIMETHYLAMINO-2 EXO-BORNANOL-3 22

F=172-173°

Chlorhydrate F=261-262°

Analyse C₁₂H₂₃ON=197,31

%Calc.	C 73,04	H 11,75	O 8,11	N 7,10
%Tr.	72,87	11,78	8,19	6,92

Spectre I.R.

OH	dilution dans le tétrachloréthylène 3611cm^{-1}
C-O	1043cm^{-1}
N-Me	$2830, 2782\text{cm}^{-1}$

B/ OXAZOLIDINES ET DIMETHYLAMINO-BORNANOLS CIS

- La réduction par HAL dans le THF des oxazolidines, selon la méthode générale de réduction par HAL (page 119), conduit aux amino-alcools diméthylés cis correspondants.

-OXAZOLIDINE ENDO-ENDO (AZOTE EN 3) 13

F=57-58°

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{ON}$ = 195,30

%Calc.	C 73,79	H 10,84	O 8,19	N 7,17
%Tr.	73,62	10,99	8,51	7,33

Spectre I.R.

C-O	$1050, 1065, 1150\text{cm}^{-1}$
N-Me	$2711, 2739, 2787\text{cm}^{-1}$
pas de bande correspondant à un OH	

Spectre de R.M.N.

Principales données, voir chapitre III. (tab. 23).

O-CH₂-N deux doublets à 4,17 et 4,72 (J=3,5Hz)

-ENDO-DIMETHYLAMINO-3 ENDO-BORNANOL-2 14

Obtenu par ouverture de l'oxazolidine 13.

Liquide incolore

Chlorhydrate F=313-314° (litt. 336,306) (25a, 25b)

Picrate F=175-177°

Spectre I.R.

OH	dilution dans le tétrachloréthylène 3445cm^{-1}
C-O	$1059, 1105\text{cm}^{-1}$
N-Me	$2831, 2784\text{cm}^{-1}$

-OXAZOLIDINE EXO-EXO (AZOTE EN 3) 29

Liquide Eb 66-67°/0,8mm

Analyse $C_{12}H_{21}ON=195,30$

%Calc.	C 73,79	H 10,84	O 8,19
%Tr.	73,93	10,78	8,36

Spectre I.R.

C-O 1005,1070,1145cm⁻¹

N-Me 2711,2742,2790cm⁻¹

pas de bande correspondant à un OH

Spectre de R.M.N.

Principales données voir chapitre III.(tab.23).

O-CH₂-N deux doublets à 3,65 et 4,47 (J=2,5Hz)

-EXO-DIMETHYLAMINO-3 EXO-BORNANOL-2 30

Obtenu par ouverture de l'oxazolidine 29.

Liquide incolore.

Picrate F=204,5-206°,5

Chlorhydrate 350° avec décomposition (litt.336°, >360°) (25a,25b).

Spectre I.R.

OH dilution dans le tétrachloréthylène 3615cm⁻¹

C-O 1069,1045cm⁻¹

N-Me 2828,2780cm⁻¹

- OXAZOLIDINE ENDO-ENDO (AZOTE EN 2) 25

Liquide incolore

Chlorhydrate F=206-207°

Analyse $C_{12}H_{21}ON=195,30$

%Calc.	C 73,79	H 10,84	O 8,19
%Tr.	73,99	10,90	8,01

Spectre I.R.

C-O 1002,1074,1145cm⁻¹

N-Me 2708,2737,2787cm⁻¹

pas de bande correspondant à un OH

Spectre de R.M.N.

Principales données, voir chapitre III.(tab.24).

O-CH₂-N deux doublets à 4,13 et 4,72 (J=3,11)

- ENDO-DIMETHYLAMINO-2 ENDO-BORNANOL-3 26

Obtenu par ouverture de l'oxazolidine 25.

F=43°-44°

Analyse $C_{12}H_{23}ON=197,31$

%Calc.	C 73,04	H 11,75	O 8,11	N 7,10
%Tr.	72,94	11,62	8,35	7,28

Spectre I.R.

C-O	1043cm ⁻¹
OH	dilution dans le tétrachloréthylène 3611cm ⁻¹
N-Me	2830,2782cm ⁻¹

-OXAZOLIDINE EXO-EXO (AZOTE EN 2) 43

Liquide incolore

Chlorhydrate F=214-215°

Analyse $C_{12}H_{21}ON=195,30$

%Calc.	C 73,79	H 10,84	O 8,19
%Tr.	73,52	10,98	8,29

Spectre I.R.

C-O	1072,1175cm ⁻¹
N-Me	2711,2742,2794cm ⁻¹
pas de bande correspondant à un OH	

Spectre de R.M.N.

Principales données, voir chapitre III.(tab.25).

O-CH₂-N deux doublets à 3,68 et 4,53 (J=2,5Hz)

-EXO-DIMETHYLAMINO-2 EXO-BORNANOL-3 44

L'oxazolidine 43, ne peut être ouverte par HAL dans le THF, même après une semaine de reflux. Par hydrogénation sous pression (150kg à 120°C pendant 30 Heures), en milieu aqueux légèrement chlorhydrique (IN), on obtient un mélange d'exo-méthylamino-2 exo-bornanol-3(p427), et d'exo-diméthylamino-2 exo-bornanol-3. Ce mélange est séparé par chromatographie sur colonne de silicagel avec comme éluant un mélange de 70% d'éther de pétrole et 30% d'éther.

Liquide incolore

Chlorhydrate F= 320-325°

Analyse $C_{12}H_{23}ON=197,31$

%Calc.	C 73,04	H 11,75	O 8,11
%Tr.	73,18	11,90	8,01

Spectre I.R.

OH	Dilution dans le tétrachloréthylène $3305cm^{-1}$
C-O	$1070,1095cm^{-1}$

BIBLIOGRAPHIE

- (1) A.DANIEL, Thèse de Spécialité de Chimie, Montpellier, 1967.
- (2) A.DANIEL, A.A.PAVIA, C.R.Acad.Sci., 1966, 263, 643.
- (3) A.DANIEL, A.A.PAVIA, Tetrahedron Letters, 1967, 1145.
- (4) P.DUDEN, A.E.MACINTYRE, Ann., 1900, 313, 59.
- (5) E.E.VANTAMELEN, W.F.TOUSIGNANT, P.E.PECKHAM, J.am.chem.Soc., 1953, 75, 1297.
- (6) E.E.VANTAMELEN, C.I.JUDD, *ibid.*, 1958, 80, 6309.
- (7a) K.TORI, Y.HAMASHIMA, A.TAKAMIZAWA, Chem.pharm.Bull., 1964, 12, 924.
- (7b) J.I.MUSHER, Mol.Phys., 1963, 6, 94.
- (7c) T.J.FLAUTT, W.F.ERMAN, J.am.chem.Soc., 1963, 85, 3212.
- (7d) H.E.SIMMONS, *ibid.*, 1961, 83, 1657.
- (7e) W.D.KUMLER, J.N.SHOOLERY, F.V.BRUTCHER, *ibid.*, 1963, 80, 2533.
- (7f) J.MEINWALD, A.LEWIS, *ibid.*, 1961, 83, 2769.
- (7g) K.B.WIBERG, B.R.LOWRY, B.J.NIST, *ibid.*, 1962, 84, 1594.
- (7h) J.MEINWALD, Y.C.MEINWALD, *ibid.*, 1963, 85, 2514.
- (7i) K.TORI, Y.TAKANO, K.KITAHONOKI, Ber., 1964, 97, 2798.
- (7j) A.RASSAT, C.W.JEFFORD, J.M.LENN, B.WAEGELL, Tetrahedron Letters, 1964, 233.
- (7k) G.CHALIER, A.RASSAT, A.ROUSSEAU, Bull.Soc.chim., 1966, 428.
- (8) M.KARPLUS, J.chem.phys., 1959, 30, 11.
- (9) F.A.L.ANET, Can.J.Chem., 1961, 39, 789,
- (10) P.DUDEN, L.PRINSKOW, Ber., 1899, 32, 1539.
- (11) J.BREDT, W.H.PERKIN, J.chem.Soc., 1913, 103, 2182.
- (12) M.O.FORSTER, H.SPINNER, *ibid.*, 1912, 101, 1340.

- (13a) M.O.FORSTER, K.S.N.RAO, J.chem.Soc., 1926, 2670.
- (13b) A.STECK, S.T.ROSS, J.Med.chem., 1963, 6, 820.
- (13c) G.H.COOPER, R.A.CHITTENDEN, Chem. and Ind., 1968, 1839.
- (14) O.MANASSE, Ber., 1897, 30, 659; 1902, 35, 3811.
- (15) J.BREDT, H.AHRENS, J. fur praktische Chemie, 1926, 112, 273.
- (16) J.BREDT, M.BREDT-SAVELSBERG, Ber., 1929, 62, 2214.
- (17) W.HUCKEL, O.FECHTIG, Ann., 1962, 652, 81.
- (18) J.BREDT, J. fur praktische Chemie, 1929, 121, 153.
- (19) J.BREDT, ibid., 1931, 131, 49.
- (20) C.COULOMBEAU, A.RASSAT, Bull.Soc.chim., 1966, 3752.
- (21a) K.M.BAKER, J.P.BARTLEY, Tetrahedron, 1968, 24, 1651.
- (21b) K.M.BAKER, B.R.DAVIS, ibid., 1968, 24, 1663.
- (22) I.FLEMING, R.B.WOODWARD, J.chem.Soc., 1968, C, 1289.
- (23) H.RUPE, A.T.DI VIGNANO, Helv.chim.Acta, 1937, 20, 1078.
- (24a) M.MADINAVEITIA, Ann.Soc.,espan., 1914, 12, 430.
- (24b) H.RUPE, W.FLATT, Helv.chim.Acta, 1931, 14, 1007.
- (25a) A.H.BECKETT, NGIAM TONG LAN, G.R.McDONOUGH, Tetrahedron, 1969; 5689; ibid., 1969, 5693.
- (25b) R.A.CHITTENDEN, G.H.COOPER, J.org.Chem., 1970, C, 49.
- (26) Y.NAMASHIMA, K.TORI, A.TAKAMIZAWA, chem.pharm.Bull., 1965, 13, 1052.
- (27) W.ESCHWEILER, Ber., 1905, 38, 880.
- (28) H.J.CLARKE, H.B.GILLESPIE, S.Z.WEISSHAUSS, J.am.chem.Soc., 1933, 55, 4571.
- (29a) A.C.COPE, R.J.COTTER, G.C.ROLLER, ibid., 1955, 77, 3599.
- (29b) A.C.COPE, W.D.BURROWS, J.org.Chem., 1966, 31, 3099.
- (30) L.K.KNORR, H.MATTHES, Ber., 1901, 34, 3484.
- (31) G.DREFAHL, H.H.HORHOLD, Ber., 1961, 94, 1657.
- (32) H.PFANZ, G.H.KIRCHNER, Ann., 1958, 614, 149.
- (33) E.GIL, J.am.chem.Soc., 1959, 81, 1602.
- (34) H.HENSNER, Ber., 1954, 87, 1063.
- (35) M.TOMITA, S.UYEO, T.KIKUCHI, Tetrahedron Letters, 1964, 1051.
- (36) P.LONGEVIALLE, Thèse, Université de Paris, Faculté des Sciences, 1965.
- (37) A.SIMONART, Pharmacodynamie et Thérapeutique, Arscia S.A., 1967.
- (38) P.HIRSJÄRVI, Ann.Ac.Sci.Fenn., 1957, AII, 81.

- (39) D.S.NOYCE, D.B.DENNEY, J.am.chem.Soc., 1950, 72, 5743.
- (40) S.BECKMAN, R.MEZGER, Ber., 1956, 89, 2738.
- (41) S.BECKMAN, Colloque de Montpellier, "Quelques problèmes de stéréochimie", 7 sept. 1959. Bull.Soc.chim., 1960, 1319.
- (42) H.C.BROWN, H.R.DECK, J.am.chem.Soc., 1965, 87, 5620.
- (43) J.MEINWALD, P.G.GASSMANN, ibid., 1960, 82, 2857.
- (44a) W.HUCKEL, G.MEINHARAT, Ber., 1957, 90, 2025.
- (44b) M.O.FORSTER, J.am.chem.Soc., 1898, 73, 370.
- (45) J.SUSZKO, W.Z.ANTKOWIAK, Bull.Acad.Polonaise Scien., 1965, XIII (7), 447.
- (46) H.MEERWEIN, K.VAN EMSTER, Ber., 1920, 53, 1815; 1922, 55, 2500.
- (47) G.OURISSON, A.RASSAT, Tetrahedron Letters, 1960, 21, 16.
- (48a) O.H.WHEELER, J.L.MATEOS, Can.J.chem., 1958, 36, 1431.
- (48b) W.G.DAUBEN, G.J.FONKEN, D.S.NOYCE, J.am.chem.Soc., 1956, 78, 2579.
- (48c) E.L.ELIEL, M.N.RERICK, ibid., 1960, 82, 1367.
- (48d) O.R.VAIL, D.M.S.WHEELER, J.org.chem., 1962, 27, 3803.
- (48e) A.V.KAMERNITZKY, A.A.AKHREM, Tetrahedron, 1962, 18, 705.
- (48f) D.M.S.WHEELER, J.W.HUFFMAN, Experientia, 1960, 16, 516.
- (48g) J.C.RICHER, J.org.chem., 1965, 30, 324.
- (49a) A.J.BIRCH, Quart.Rev.(Londre), 1950, 4, 69.
- (49b) J.H.BREWSTER, J.am.chem.Soc., 1954, 76, 6361.
- (49c) F.O.POPP, H.P.SCHULTZ, Chem.Rev., 1962, 62, 19.
- (50) H.O.ROUSE, Modern synthetic reactions, W.A.Benjamin inc., New-York, 1965.
- (51) A.L.WILD, Org.Reactions, 1944, 2, 178.
- (52) M.LIPP, E.BUND, Ber., 1935, 68, 249.
- (53) G.KOMPPA, S.BECKMAN, Ann., 1934, 512, 172.
- (54) S.BECKMAN, R.SCHABER, Ann., 1954, 585, 154.
- (55) O.WALLACH, Ann., 1898, 300, 294.
- (56) S.BECKMAN, R.BAMBERGER, Ann., 1951, 574, 65.
- (57) H.SCHMIDT, K.TODENHOFER, Ber.Schimmel, 1937, 11; Chem.Abstr., 1938, 32, 6234.
- (58) J.MEINWALD, P.G.GASSMANN, J.am.chem.Soc., 1960, 82, 5445.
- (59) K.ALDER, G.STEIN, S.SCHNEIDER, H.BIEBMAN, E.ROLLAND, G.SCHULZE, Ann., 1936, 525, 183.
- (60) G.CLEMENT, M.VILKAS, G.DUPONT, R.DULOU, C.R.Acad.Sc., 1956, 242, 1184.

- (61) H.KRIEGER, Suomen Kemistilehti, 1958, B31, 320.
- (62) L.PAULING, "The Nature of the Chemical Bond", 3rd Ed.Cornel University Press, Ithaca, N.Y., 1960, 260.
- (63) F.P.MAZZA, G.MIGLIARDI, Ber., 1939, 72, 689.
- (64) S.J.ANGYAL, R.J.YOUNG, J.am.chem.Soc., 1960, 81, 5467.
- (65a) L.BEHR-BREGOSWKI, Ber., 1897, 30, 1521.
- (65b) H.RUPE, Ber., 1895, 28, 254.
- (65c) V.GRIGNARD, G.DUPONT, R.LOCQUIN, "Traité de Chimie Organique", Masson et Cie, Paris, 1950, VII, 1343.
- (66) J.L.SIMONSEN, The Terpenes, University press, Cambridge, 1949,II, 397.
- (67) L.W.TREVOY, W.G.BROWN, J.am.chem.Soc., 1949, 71, 1675.
- (68) K.ALDER, H.WIRTZ, H.KOPPELBERG, Ann., 1956, 601, 138.
- (69) H.FELKIN, C.R.Acad.Sci.,1950, 230, 304.
- (70) A.P.MARCHAND, N.W.MARCHAND, Tetrahedron Letters, 1969, 59, 5207.
- (71) J.D.CONNOLLY, R.McCRINDLE, Chem.and Ind., 1965, 379.
- (72) J.S.SHANNON, Proc.Roy.Australian Chem.Inst., 1964, 328.
- (73) H.BUDZIKIEWICZ, Org.Mass Spectrometry, 1962, 2, 257.
- (74) D.S.WEINBERG, C.DJERASSI, J.org.Chem., 1966, 31, 115.
- (75) D.DIMMEL, J.WOLINSKY, ibid., 1967, 32, 410.
- (76) D.DIMMEL, J.WOLINSKY, ibid., 1967, 32, 2735.
- (77) A.F.THOMAS, B.WILLHALM, Helv.chim. Acta, 1964, 47, 475.
- (78) R.RYHAGE, E.VON SYDOW, Acta chem.Scand., 1963, 17, 2025.
- (79) E.VON SYDOW, ibid., 1963, 17, 2504.
- (80) E.VON SYDOW, ibid., 1964, 18, 1099.
- (81) E.VON SYDOW, ibid., 1964, 18, 1791.
- (82) B.WILLHALM, A.F.THOMAS, M.STOLL, ibid., 1964, 18, 1573.
- (83) A.F.THOMAS, B.WILLHALM, J.chem.Soc., 1966, 219.
- (84) R.I.REED, "Ion Production by Electron Impact", Academic press Inc New-York, N.Y., 1962, 204-206.
- (85) F.W.McLAFFERTY, Ed.Academic press Inc., New-York, N.Y. 1963, chapitre 13.
- (86) J.CASSAN, A.CAMBON, M.AZZARO, Bull.Soc.chim., 1969, 3624.
- (87) D.S.WEINBERG, C.DJERASSI, J.org.Chem., 1966, 31, 3832.
- (88) H.BUDZIKIEWICZ, C.DJERASSI, D.H.WILLIAMS, "Mass Spectrometry of Organic Compounds", Holden-Day, Inc., 1967, P.309.

- (89) D.GOLDSMITH, D.BECHER, S.SAMPLE, C.DJERASSI, Tetrahedron, 1966, suppl.7, 145.
- (90) K.BIEMANN, "Mass Spectrometry.Organic Chemical Applications", McGRAW-HILL Book C°, 1962, p.87.
- (91) L.DOLEJS, V.HANUS, V.CERNY, F.SORM, Coll.Czech.Chem.Comm., 1963, 28, 1584.
- (92) C.G.McDONALD, J.S.SHANNON, G.SUGOWDZ, Tetrahedron Letters, 1963, 807.
- (93) H.BUDZIKIEWICZ, Z.PELAN, C.DJERASSI, Monatsh., 1964, 95, 158.
- (94) H.C.HILL, "Introduction to Mass Spectrometry", Heyden and Son, limited, Londre, 1966, p.65.
- (95) J.H.BEYNON, "Mass Spectrometry and its Application to Organic Chemistry", Elsevier publ. Company, Londre, 1960, p.391.
- (96) P.LONGEVIALLE, Tetrahedron, 1969, 25, 3075.
- (97) H.BUDZIKIEWICZ, C.DJERASSI, D.H.WILLIAMS, "Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry", Holden-Day Inc., San Francisco, Calif., Vol.2, Chapitre 18, p.48.
- (98) F.W.McLAFFERTY, Analyt.chem., 1959, 31, 82.
- (99) S.MEYERSON, A.W.WEITKAMP, Org.Mass Spectrometry, 1968, 1, 659.
- (100) S.SASAKI, Y.ITAGAKI, H.ABE, K.NAKANISHI, T.SUGA, T.SHISHIHORI, T.MATSUURA, Org.Mass Spectrometry, 1968,1, 61.
- (101) I.L.FINAR, B.J.MILLARD, J.chem.Soc., 1969, 18, 2497.
- (102) M.M.JANOT, P.LONGEVIALLE, R.GOUTAREL, C.CONREUR, Bull.Soc.chim., 1964, 2158.
- (103) P.LONGEVIALLE, R.GOUTAREL, ibid., 1965, 3225.
- (104) W.VETTER, P.LONGEVIALLE, F.KHUONG-HUU-LAINE, R.GOUTAREL, ibid., 1963, 1324.
- (105) K.BIEMANN, J.SEIBL, F.GAPP, J.am.chem.Soc., 1961, 83, 3795.
- (106) K.BIEMANN, M.SPITELLER-FRIEDMAN, G.SPITELLER, ibid., 1963, 85,631.
- (107) C.DJERASSI, H.W.BREWER, H.BUDZIKIEWICZ, O.O.ORAZI, R.A.CORRAL, Experientia, 1962, 18, 113.
- (108) F.W.McLAFFERTY, M.C.HAMMING, Chem. and Ind., 1958, 1366.
- (109) C.BEARD, J.M.WILSON, H.BUDZIKIEWICZ, C.DJERASSI, J.am.chem.Soc., 1964, 86, 269.
- (110) A.W.BURGSTAHLER, M.STRUBLE, ibid., 1960, 896.

- (111) A.HALLER, E.BAUER, C.R.Acad.Sci., 1909, 148, 1645.
- (112) J.MINGUIN, Ann.chim., 1894, (VII)2, 284.

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	1
INTRODUCTION	3
PREMIERE PARTIE. PROBLEMES STEREOCHIMIQUES	8
CHAPITRE I Synthèse des amino-bornanols	9
A/ Amino-alcools à amine endo	9
B/ Amino-alcools à amine exo	11
C/ N-méthylamino-alcools	15
CHAPITRE II Etude des réductions de bicyclo(2,2,1)heptanones et de leurs oximes	20
A/ Réduction des bicyclo(2,2,1)heptanones et de leurs oximes.....	20
B/ Réduction des bicyclo(2,2,1)heptanones et de leurs oximes substituées	24
C/ Réduction de la bornane dione-2,3 et de ses monoximes	30
CHAPITRE III Etude de la stéréochimie par R.M.N.	38
DEUXIEME PARTIE. SPECTROGRAPHIE DE MASSE DE DERIVES DU BORNANE	46
INTRODUCTION	47
CHAPITRE IV Bornanes monosubstitués	48
A/ Bornanones -2 et -3	48
B/ Hydroximino-2 et -3 bornanes	54
C/ Amino-bornanes et bornanols -2 et -3	62

CHAPITRE V	Bornanes disubstitués	85
	A/ Amino-bornanols	85
	B/ Oxazolidines	103
	C/ Conclusion	109
PARTIE EXPERIMENTALE		110
BIBLIOGRAPHIE		132

Vu et permis d'imprimer
MONTPELLIER, le
Le Recteur de l'Académie
de MONTPELLIER,

Vu et approuvé
MONTPELLIER, le
Le Doyen de la
Faculté des Sciences,

